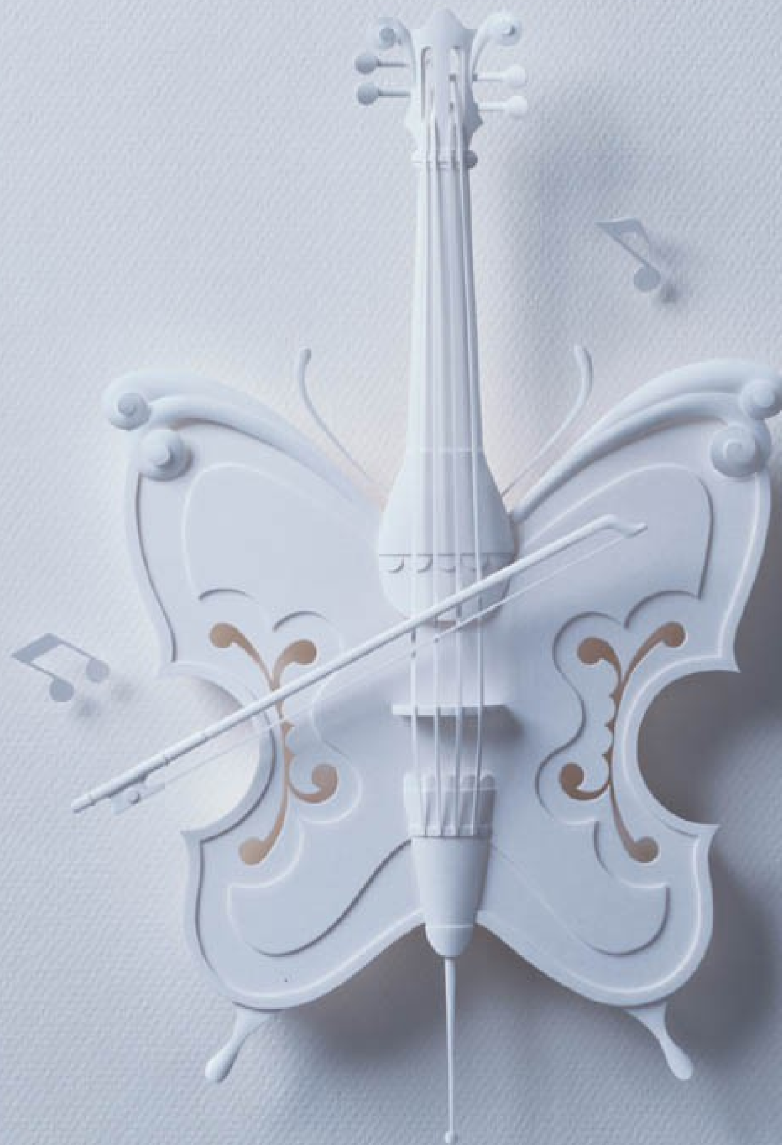
The MUSIC *of* LIFE

Biology Beyond the Genome



Denis Noble

Non sai tu che la nostra anima è composta di armonia?
[Nu știți că sufletul nostru este compus din armonie?]
Leonardo da Vinci, Tratat de pictură

MUZICA VIEȚII

Biologia dincolo de genom

Denis Noble

OXFORD
UNIVERSITY PRESS

Cuprins

Introducere

„Ce este viața? Întrebarea poate fi interpretată în multe feluri. Un mod de a o aborda este cel științific. Chiar și din acest punct de vedere, răspunsurile pot fi variate, deoarece oamenii de știință contemporani pot înțelege întrebarea destul de diferit. În plus, fiecare generație trebuie să revizuiască întrebarea aproape din nou - progresele în știința biologică sunt atât de rapide.

Cu numai 50 de ani în urmă, am descoperit pentru prima dată că materialul genetic este molecula numită ADN (acid dezoxiribonucleic) și că acesta este format din patru substanțe chimice similare, numite baze, în șiruri moleculare lungi. Acum:

- Știm că genomul uman, întregul ADN al unui om, este o secvență de 3 miliarde de perechi de baze - și am identificat fiecare dintre ele.
- De asemenea, știm cum organizarea acestor baze permite producerea proteinelor. Pentru fiecare proteină, materialul genetic oferă un fel de șablon. Secvența structurală a proteinelor este codificată în ADN. Știm în detaliu cum funcționează acest cod.
- De altfel, cunoaștem și secvențele și structura multor proteine codificate de ADN.

Știința biologică nu a avansat niciodată atât de rapid.

Cum a schimbat aceasta modul în care vedem viața? A răspuns la multe întrebări și a ridicat multe altele. Răspunsurile la care ajungem reflectă procesul de investigare pe care îl urmăm. În ultima jumătate de secol, am procedat prin descompunerea sistemelor vii în cele mai mici componente ale lor, genele și moleculele individuale. *Humpty-Dumpty*[*] a fost spart în miliarde de fragmente. Aceasta este o realizare impresionantă.

De exemplu, în prezent putem identifica o mutație genetică ale cărei efecte pot „apărea” la vârsta mijlocie și pot cauza moartea cardiacă subită. Cunoaștem aproape toate etapele majore ale acestui lanț cauzal, deși nu știm încă de ce se declanșează exact atunci când se declanșează la un anumit individ. Acest tip de succes este din ce în ce mai frecvent. Cu toate acestea, astfel de exemple nu apar cu frecvența prezisă de optimiști atunci când a fost anunțat proiectul genomului uman. Beneficiile pentru asistența medicală întârzie să apară.

De ce se întâmplă asta? Oamenii încep să înțeleagă motivul. Are de-a face cu modul în care scara mică se raportează la cea mare. Știm multe despre mecanismele moleculare. Acum provocarea este să extindem aceste cunoștințe la scară mai mare. Cum le putem folosi pentru a face lumină asupra proceselor care guvernează sisteme vii întregi? Aceasta nu este o întrebare ușoară. Pe măsură ce trecem de la gene la proteinele pentru care acestea codifică și apoi la interacțiunile dintre aceste proteine, problemele se complică serios. Cu toate acestea, trebuie să înțelegem aceste complexități pentru a putea interpreta datele moleculare și genetice și, pe această bază, pentru a vorbi într-un mod nou și util despre întrebări mai largi precum „Ce este viața?

Aceasta este, așadar, provocarea pe care a ridicat-o secvențierea genomului.

Îl putem pune pe *Humpty-Dumpty* la loc? Aici intervine „biologia sistemelor”. Aceasta este o dimensiune nouă și importantă a științei biologice, deși are rădăcini istorice puternice în biologia și fiziologia clasică, care datează de peste un secol. Cu toate acestea, în ultimele decenii, biologii au avut tendința de a se concentra destul de strict asupra componentelor individuale ale organismelor vii. Ce proprietăți are fiecare componentă? Prin urmare, cum interacționează, pe termen scurt, cu alte componente de scară similară? Acum, suntem pregătiți să punem câteva întrebări mai importante. Acestea se referă la sisteme. La fiecare nivel al organismului, diferitele sale componente sunt încorporate într-o rețea sau sistem integrat. Fiecare astfel de sistem are propria sa logică. Nu este posibil să înțelegem această logică doar prin investigarea proprietăților componentelor sistemului.

Această carte este despre biologia sistemelor. Este, de asemenea, despre precondițiile și implicațiile biologiei sistemice. Ea spune că, în acest stadiu al explorării vieții, trebuie să fim pregătiți pentru o regândire de bază.

---

[*] O persoană sau un lucru care odată destrămat nu poate fi restaurat.

Biologia moleculară necesită un anumit mod de gândire. Este vorba despre numirea și comportamentul părților care mor. Noi reducem fiecare întreg la părțile sale componente și le definim exhaustiv. Biologii sunt acum perfect obișnuiți cu acest mod de gândire, iar publicul profan interesat a ajuns și el din urmă. Prin urmare, suntem acum pregătiți să trecem mai departe. Ne îndreptăm către biologia sistemică. Numai că aceasta necesită o mentalitate destul de diferită. Este vorba mai degrabă de asamblare decât de dezasamblare, mai degrabă de integrare decât de reducere. Începe cu ceea ce am învățat din abordarea reducționistă; și apoi merge mai departe. Este necesar să dezvoltăm moduri de gândire privind integrarea care sunt la fel de riguroase ca procedurile noastre reducționiste, dar diferite. Aceasta este o schimbare majoră. Ea are implicații care depășesc sfera pur științifică. Aceasta înseamnă schimbarea filosofiei noastre, în sensul deplin al termenului.

Cum să provocăm o astfel de schimbare? Am ales să scriu o polemică. Această carte este o analiză radicală a multora dintre dogmele acceptate în prezent în biologie. Întoarce unele dintre ele cu susul în jos. Oferă o apărare nerușinată a necesității unei abordări la nivel de sistem. Asta nu pentru că nu sunt impresionat de ceea ce a realizat biologia moleculară reducționistă. Dimpotrivă, pentru că vreau ca știința biologică să culeagă roadele pe care marele efort reducționist ni le-a pus la îndemână.

Așa cum am explicat în capitolul 5, mi-am început cariera de cercetător în fiziologie ca reducționist „cu carnet". Știu cât de reușită este știința reducționistă și am făcut eu însumi o mare parte din ea în propriul meu domeniu. Încă mai folosesc metodele sale cantitative în cercetările mele actuale privind simularea organelor corpului. Acesta este modul în care, în ultimul deceniu sau cam așa ceva, am ajuns să văd nevoia de a restabili echilibrul. Dacă ne concentrăm cu toții asupra lucrurilor de nivel inferior, nimeni nu va vedea imaginea de ansamblu și nu va realiza ce este necesar pentru a o completa. O integrare reușită la nivelul sistemelor trebuie să se bazeze pe o reducere reușită, dar reducerea singură este departe de a fi suficientă.

Ca orice polemist, mă folosesc liber de metafore. De asemenea, spun și câteva povești. Acestea sunt menite să fie plăcute - și, de asemenea, să zdruncine cititorul de la multe dogme actuale.

În 1944, Erwin Schrodinger a scris o carte remarcabilă (Schrodinger 1944). În ea, el a prezis în mod corect că codul genetic este un „cristal aperiodic", adică o secvență chimică fără repetiție regulată. La fel ca mulți oameni de știință de la acea vreme, el credea că codul se va găsi mai degrabă în proteine decât în ADN, astfel încât ceea ce spunea el nu era acolo unde se aștepta - dar totuși era acolo. Multe dintre ideile sale se potrivesc remarcabil de bine cu ceea ce am aflat de atunci. În mai puțin de 100 de pagini, el a schimbat paradigmele de bază ale biologiei.

Această carte are o lungime similară. La început m-am gândit să îi dau același titlu: „*Ce este viața?*". Dar nu am fost atât de îndrăzneț. În schimb, am ales un titlu care reflectă metafora principală a cărții: viziunea la nivel de sistem asupra vieții poate fi comparată cu muzica. Dacă este așa, unde este partitura și cine a fost compozitorul? Prin urmare, o întrebare centrală care revine pe tot parcursul cărții este „*Unde, dacă există, este programul vieții?*" Jacques Monod și François Jacob (Monod și Jacob 1961; Jacob 1970), laureați francezi ai Premiului Nobel, s-au referit la „*programul genetic*" (le programme génétique): ideea că instrucțiunile pentru dezvoltarea fiecărui organism viu se află în genele sale. Aceeași idee este transmisă de descrierea populară a genomului ca fiind „cartea vieții", un fel de schiță. Rolul central al genelor ca agenți cauzali a fost, de asemenea, puternic consolidat de percepția populară a cărții extrem de influente a lui Richard Dawkins, *The selfish gene* (Dawkins 1976).

Tema cărții mele este că nu există un astfel de program și că nu există un nivel privilegiat de cauzalitate în sistemele biologice. Capitolul 1 pregătește terenul pentru restul cărții. Face acest lucru mai întâi prin reformularea genomului ca bază de date pentru transmiterea organismelor de succes, mai degrabă decât ca program care le „creează". Al doilea pas este înlocuirea metaforei „genei egoiste" cu „*genele ca prizonieri*". Aceste două schimbări radicale de percepție sunt esențiale pentru înțelegerea restului cărții. Deși este necesar să ne ocupăm de percepțiile (greșite) populare ale „programelor genetice", „cărții vieții" și „genelor egoiste", mă grăbesc să recunosc că oamenii de știință responsabili pentru aceste idei fructuoase s-ar putea să nu fi fost de acord cu modul în care au

fost interpretate pe scară largă. Richard Dawkins, de exemplu, a scris, de asemenea, unele dintre cele mai bune critici ale ideii de „program” și el însuși este departe de a fi un determinist al genelor.

Cartea este organizată în zece capitole. Fiecare folosește o metaforă muzicală diferită pentru un anumit aspect al biologiei vieții. Începem cu genomul în capitolul 1 și terminăm cu creierul în capitolul 9. Capitolul 10 este de sine stătător, ca un fel de concluzie.



CD-ul vieții: genomul

Ele [genele] sunt toate în aceeași barcă.
Maynard Smith și Szathmäry 1999

Cel puțin pentru oameni, a trăi înseamnă a experimenta. Cum putem înțelege acest lucru?

Un lucru este clar: experiența este întemeiată pe materie. Legătura este acolo pentru ca noi să o facem. Dar desenarea acesteia este o sarcină destul de complicată. Și, din păcate, complexitatea este inconfortabilă, așa că suntem înclinați să o ignorăm.

Acest lucru tinde să se întâmple, de exemplu, atunci când încercăm să stabilim legătura dintre experiența umană și realitatea materială. Spunem: „Este destul de simplu, într-adevăr". Dar nu este.

Prezentându-i pe Silmani

Luați în considerare un exemplu. Înainte de a scrie această pagină, m-am relaxat ascultând pentru prima dată după mult timp una dintre piesele mele muzicale preferate: trio-ul pentru pian în Mi bemol major de Schubert. Am pus CD-ul în player și m-am întins pe canapea. Când muzica a intrat în mișcarea lentă, am plâns.

Efectul emoțional al acestei piese muzicale, pe care am ascultat-o pentru prima dată *live* într-un concert, este întotdeauna foarte puternic. Cu toții trebuie să avem piesele noastre preferate care au acest efect asupra noastră. Efectul nu depinde întotdeauna de muzica în sine. Poate depinde și de context, de oamenii cu care eram și de semnificația evenimentului în viața noastră.

Deci, ce m-a făcut să plâng?

Imaginați-vă niște călători spațiali care urmăresc această scenă. Ei sunt creaturi dintr-o lume în care siliciul înlocuiește carbonul. Să le spunem *Silmani*. Au unele dintre caracteristicile asociate în *science fiction* cu „androizii". Ei observă plânsul. Ei înregistrează undele sonore din cameră. Ca oameni de știință, ei urmăresc secvența de cauză și efect, trecând prin difuzoare, amplificatoare, cititorul de discuri laser, până la CD-ul în sine.

Unul dintre ei face o versiune Silman a lui „Eureka!" „Am găsit-o", spune el, în timp ce le explică colegilor săi că întregul efect este cauzat de o informație digitală foarte specifică de pe CD. Un alt Silman este totuși sceptic. „Cum", spune el, ”ar putea doar o grămadă de numere să aibă acest efect?"

Descoperitorul contracarează scepticismul arătând că acesta este cel mai de jos nivel al lanțului de cauze și efecte. Fără informația digitală, nu ar exista muzică, nu ar exista emoție. În plus, dacă te joci cu aceste informații, dacă le „*mutezi*", redându-le prea repede sau prea încet, sau redându-le invers, transpunând secțiuni sau chiar transpunând fragmente de pe un alt CD, atunci persoana din cameră nu mai plânge. De fapt, ea poate opri aparatul cu furie și chiar arunca discul.

Există aici un lanț inevitabil și mecanic de cauză și efect. Orice experiment pe care l-ar putea face familia Silman ar consolida natura unidirecțională a acestui lanț. Diferite amplificatoare, difuzoare și alte dispozitive pot înlocui totul, cu excepția informațiilor digitale foarte specifice de pe CD. În mod sigur, atunci, ei ajung la concluzia că aceasta este cauza pentru care plâng.

Desigur, noi știm mai bine. Am putea spune că printre cauzele plânsului meu se numără:

- Schubert, pentru că el a scris muzica;

- trio-ul de pian, pentru că au interpretat-o cu o inspirație atât de sfâșietoare;
- și frumosul context în care am auzit prima dată muzica și am plâns prima dată ca urmare a acesteia. Am putea spune că acestea se află în memoria mea și formează contextul emoțional.

Am spune că informația digitală de pe CD este doar o modalitate de a capta momentul, cât mai exact posibil, și de a face posibilă recrearea, cel puțin parțială, a momentului original. Știm, de asemenea, că informațiile ar putea fi codificate în multe moduri diferite, inclusiv codificarea analogică sub forma unui disc de vinil. Este vorba doar de o bază de date care permite stocarea și recrearea muzicii.

Pe scurt, nu ne-ar fi deloc greu să râdem de prostia vizitatorilor noștri Silman de pe altă planetă. Ei au văzut o explicație simplă, am spune noi, și s-au apucat de ea. Câtă prostie! Ei bine, ar trebui să fim atenți de cine râdem. Pentru că și noi suntem prinși în capcana explicațiilor simpliste.

ADN-mania

Într-adevăr, există o dogmă populară care este întărită zilnic în mass-media - și, trebuie spus, de mulți oameni de știință - care se bazează pe o greșeală grosolană, la fel ca cea a Silmanilor. André Pichot[1] a numit-o ADN-mania. Este iluzia că codul ADN „cauzează” viața în același mod în care CD-ul „a cauzat” experiența mea cu trio-ul cu pian Schubert.

Analogia este evidentă. Genomul uman seamănă într-un fel cu un CD. Acesta transportă informații digitale. Să rezumăm rapid cum. Genomul este format din toți cromozomii dintr-o celulă. Un cromozom este o moleculă lungă de ADN și câteva proteine asociate. Acesta este împărțit în mod convențional în gene. O genă este o secțiune de ADN care este utilizată pentru producerea unei anumite proteine.

ADN-ul este compus din patru substanțe chimice (nucleotide), denumite în general prin literele A, T, G și C.[2] În fiecare cromozom există două fire de ADN, înfășurate una în jurul celeilalte într-o elice dublă. Descoperirea acestei structuri dublu elicoidale a stat la baza lucrării lui Watson și Crick, laureați a Premiului Nobel în 1953. Nucleotidele dintr-un lanț se află întotdeauna opuse celor din celălalt, conform regulii: A este opus lui T, G este opus lui C. Două astfel de nucleotide complementare formează o pereche de baze. Genomul are o lungime de 3 miliarde de perechi de baze. Acestea formează 20 000-30 000 de gene.

În fiecare genă, substanțele chimice sunt aranjate în moduri specifice pentru a facilita producerea de proteine specifice. De fiecare dată când este nevoie de o proteină, „codul” chimic corespunzător este „citit” din genă; acesta oferă modelul elementelor chimice care vor face proteina respectivă ceea ce este. Genele noastre codifică secvențele celor aproximativ 100 000 de proteine care alcătuiesc corpul uman. Nu se produce nicio proteină care să nu fie codificată de o genă. Așadar, genomul este important. La urma urmei, proteinele sunt esențiale pentru viață.

O celulă vie este o dramă continuă, plină de acțiune. Moleculele interacționează și se schimbă. O schimbare declanșează o alta și așa mai departe. Lanțuri complexe de interacțiune moleculară se repetă la nesfârșit. Noi le numim „căi”. Există căi ale ciclului celular, care corespund „tic-tac-ului” celulei. Există căi de dezvoltare, deoarece celulele cresc, se divid și formează mai multe celule. Există tot felul de căi de reglementare. Iar proteinele formează coloana vertebrală a tuturor acestor căi biochimice.

Celulele se organizează în țesuturi, cum ar fi pielea, oasele, mușchii, pentru a forma organe precum inima și rinichii, iar în final, toate acestea, împreună cu sistemele imunitar și hormonal, formează organismul, întregul animal. Acesta funcționează în multe moduri diferite, la diferite niveluri de organizare. Și toate aceste „funcții”, așa cum spun biologii, implică proteine.

Cauzalitatea pare să fie în întregime unidirecțională. ADN-ul cauzează proteinele, proteinele cauzează celulele și așa mai departe. Organismul în sine este doar ceea ce se vede la exterior; ceea

1 Filosof și istoric al științei francez, autor al *Histoire de la notion de gène* (Pichot 1999).
2 Adenină, timină, guanină și citozină.

ce se întâmplă cu adevărat, povestea din interior, este că informațiile codificate în gene sunt exprimate. În limbaj biologic, fenotipul este „creat de” genotip. Povestea este seducătoare.

Ne-am echipat cu un set magnific de ochelari de vedere. Ne-am făcut incapabili să privim în alt mod relațiile dintre codul genetic și sistemele vii.

Acest capitol se întreabă de ce.

De ce suntem atât de atașați de viziunea centrată pe gene? Putem explora această întrebare examinând o afirmație clasică și foarte populară a acestui punct de vedere - descrierea din 1976 a „genei egoiste” de către Dawkins. - Cum au ajuns atât de mulți oameni să interpreteze acest punct de vedere drept determinism genetic? Această întrebare este deosebit de importantă deoarece, așa cum voi arăta, nu este cea a lui Dawkins însuși. Să explorăm apoi contextul istoric din care s-a dezvoltat ADN-mania.

Începem cu lanțul cauzal reducționist. Aceasta este „povestea din interior” pe care tocmai am discutat-o. Schematic, arată astfel:

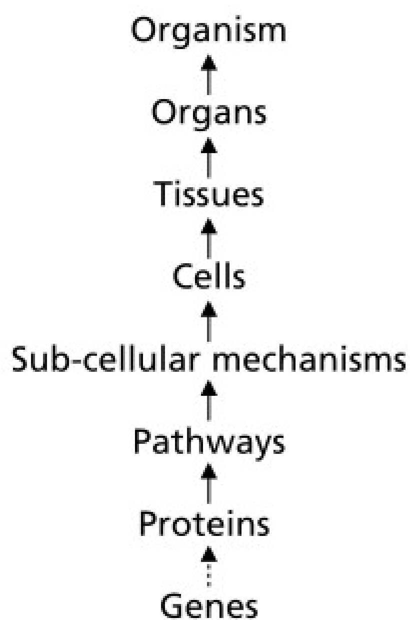


Fig. 1. Lanțul de cauzalitate reducționist.

Lanțul merge în sus. Este un sistem „unidirecțional”, de la gene la organism. Ideea este că, dacă am ști totul despre elementele de nivel inferior, gene și proteine, atunci totul despre organism ar fi clar pentru noi. Am putea să ne dăm seama ce se întâmplă la nivelurile superioare și să explicăm totul în termenii cunoștințelor noastre de nivel inferior. Am putea reconstrui întregul organism de jos în sus.

Prima etapă a lanțului este mai slabă decât celelalte, deoarece reprezintă o relație cauzală destul de diferită. La fiecare etapă superioară acesteia, vorbim despre cauze fizice - cum o reacție chimică duce la alta. Dar la prima etapă se întâmplă ceva diferit, dincolo de cauzalitatea fizică a reacțiilor chimice implicate. Aceasta este descrisă în general ca fiind citirea unui cod. Există transcrierea și traducerea codului. Acest cod este uneori numit schița vieții sau programul vieții, după ideea colorată a lui Monod și Jacob de „*le programme génétique*” (Monod și Jacob 1961; Jacob 1970).

Atât despre diagramă. Problema cu aceasta este că arată doar jumătate din poveste. Când vom ajunge la capitolul 4, vom vedea cât de mult îi lipsește. Dar, pentru moment, să presupunem că este atât de cuprinzătoare pe cât se presupune că este.

Pornind de la această presupunere, să ne întrebăm: funcționează mecanismul cauzal în modul în care este reprezentat aici? În niciun caz!

Probleme cu determinismul genetic

Genele sunt codificate ca secvențe ADN. Aceste secvențe sunt replicate și transmise generațiilor viitoare. Prin urmare, biologii mai numesc gene replicatori. Determinismul genetic le consideră cumva agenți cauzali. Cum se poate așa ceva? La urma urmei, ce face ADN-ul? În ceea ce privește moleculele biologice, nu prea multe. Adevărații jucători în acțiunea vieții sunt proteinele. Acestea sunt moleculele cu adevărat active. Ele se implică cel mai mult în procesele biochimice necesare pentru ca viața să aibă loc. În comparație, ADN-ul este mai degrabă pasiv.

Proteinele sunt produse în mici fabrici din interiorul celulelor corpului. Biologii le numesc ribozomi. Aceste fabrici intră în funcțiune atunci când primesc un mesaj care le „spune" să producă o anumită proteină. Fiecare astfel de mesaj este generat cu ajutorul ADN-ului. O secvență ADN care corespunde secvenței proteice relevante este copiată pe o altă moleculă, denumită în mod corespunzător „mesager", care transmite o formă a secvenței către ribozomi. Moleculele mesager, numite ARN mesager (acid ribonucleic), sunt un alt tip de secvență de acid nucleic. Secvențele ADN sunt, prin urmare, un fel de șablon, o secvență specifică de nucleotide care poate fi transcrisă pentru a produce mesajul care este apoi tradus într-o secvență de aminoacizi atunci când se produce proteina. (Aminoacizii sunt unitățile din care este compusă proteina, la fel cum nucleotidele sunt unitățile din care este compus ADN-ul).

Acest proces se numește „expresie genică". Această terminologie dă impresia că întregul proces este implicit în genă sau cel puțin în informația pe care o conține gena, care trebuie doar „exprimată".

Dar este puțin ciudat să spunem, așa cum facem adesea, că secvența ADN „determină" proteina. De fapt, ADN-ul doar stă acolo și, ocazional, celula citește din el o secvență de care are nevoie pentru a produce o proteină. Acest lucru seamănă foarte mult cu echipamentul meu *hi-fi* care citește informațiile digitale de pe un CD pentru a genera adevărata „acțiune": muzica. Așadar, primul pas în lanțul reducționist de cauză și efect nu este deloc un simplu eveniment cauzal. Atunci când o secvență este citită, acesta este un eveniment important, care inițiază o serie întreagă de evenimente ulterioare. Acestea sunt evenimente fizice. Adevărat. Dar procesul de citire este cel care contează, precum și obiectul care este citit.

Acest proces implică anumite sisteme de proteine. Dacă dorim să identificăm un agent al acțiunii, acesta trebuie să fie aceste sisteme. Acestea „citesc" codul ADN. ADN-ul nu face nimic în afara contextului unei celule[3] care conține aceste sisteme de proteine, la fel cum CD-ul nu poate face nimic fără cititorul de CD-uri. Așadar, avem paradoxul că proteinele sunt necesare pentru ca mașinăria să citească codul pentru a produce proteinele. Voi reveni la acest paradox în capitolele următoare.

Dar este acesta doar un detaliu tehnic? Poate că nu contează prea mult dacă pornim lanțul cauzal de la gene sau de la proteine. Nu trebuie doar să ne ajustăm puțin povestea și să spunem că codul genetic se află în secvențele de proteine? Acesta ar putea fi un mod rezonabil de a privi problema, cu excepția faptului că presupune că fiecare genă codifică direct o singură proteină, adică că cele două secvențe, în ADN și în proteine, sunt direct identice. Dar ele nu sunt identice.

La animalele superioare, bucățile de cod ADN pe care le adunăm împreună și le numim colectiv „gene" nu sunt întotdeauna continue. În multe, poate în majoritatea cazurilor, ele sunt împărțite în segmente. Aceste segmente, numite „exoni", sunt separate de porțiuni de ADN necodificatoare, numite „introni". Codurile exonilor pot fi combinate în diferite ordine pentru a produce un cod proteic complet. În nucleul fiecărei celule, firele de ADN sunt pliate într-o formă tridimensională într-un mod pe care încă nu îl înțelegem. Ele nu pot exista sub forma unui fir drept, deoarece fiecare celulă conține doi metri de ADN, ceea ce este de aproximativ 100 000 de ori mai lung decât majoritatea celulelor. Modul în care firele sunt pliate în interiorul celulei poate face citirea anumitor secvențe mai ușoară decât a altora.

---

3 Virușii nu fac excepție de la această regulă. Ei trebuie să intre într-o celulă pentru a utiliza mecanismele acesteia în vederea reproducerii. În afara unei celule nu se pot reproduce.

Prin urmare, pot exista mai multe moduri diferite de citire a exonilor separați și de alăturare a acestora. Din punct de vedere tehnic, există adesea mai multe „variante de îmbinare” ale unei gene, care pot codifica, prin urmare, pentru un set de proteine diferite. Aceste variante de îmbinare reprezintă diferitele moduri de citire a exonilor separați și de îmbinare a acestora (Black 2000). Astfel, dacă o genă este formată din trei exoni, a, b și c, aceasta ar putea fi citită sub formele a, b, c, ab, be, ac, abc și poate chiar cba, ca, ba, fiecare dintre acestea codând pentru o proteină diferită. În prezent, nu cunoaștem regulile privind combinațiile care sunt posibile și utilizate în codificarea proteinelor.

Să luăm în considerare gena numită *Dscam* la musca de fructe *Drosophila*. Aceasta are 110 introni și, prin urmare, zeci de mii de variante de îmbinare posibile (Celotto și Graveley 2001). În plus, gena *Dscam* nu funcționează întotdeauna în același mod. Aceasta își schimbă rolul odată cu ciclul de viață al *Drosophilei*. În orice stadiu, unele dintre variantele de racordare teoretic posibile vor funcționa, iar altele nu. La etapele anterioare și ulterioare, situația va fi diferită.

Într-o anumită măsură, aceasta depinde de mediul celular. De exemplu, există proteine care afectează transcrierea secvențelor de ADN. Unele activează transcripția; altele o inhibă; acestea interacționează în moduri complexe. În același timp, există caracteristici ale codului ADN în sine care influențează dacă o anumită variantă poate fi exprimată. În cadrul secvențelor ADN ale unei anumite gene găsim elemente promotoare și secvențe potențatoare. Așadar, reglementarea expresiei genice, așa cum am spus, implică o multitudine de factori care acționează și interacționează în moduri subtile.

Există o reglementare a modului în care codul este citit din genă pentru a forma proteina (transcripție) și o reglementare a ceea ce se întâmplă după transcripție. Toate acestea sunt procese complicate supuse multor alte influențe decât codul ADN în sine.

Aceasta înseamnă că există multe moduri diferite de a citi un genom. Prin urmare, analogia mea cu un CD este limitată. Când introduceți un CD în aparatul *hi-fi*, există un singur mod de a obține muzică de pe fiecare pistă. Acest proces implică o singură citire, într-o singură direcție. Când vine vorba de gene, în schimb, avem posibilitatea unei lecturi flexibile, combinatorii. Un cititor inteligent de CD-uri poate, de asemenea, să facă acest lucru într-o anumită măsură. Ne putem programa echipamentul *hi-fi* pentru a reda piesele muzicale în ordine flexibilă, în funcție de modul în care înregistrarea a fost împărțită pentru a forma piesele individuale. Diferența este că genomul este fragmentat într-o măsură inimaginabil de mare, ale cărei consecințe le vom explora în capitolul 2.

În această flexibilitate sunt incluse multe procese de rezervă. Astfel, este posibil să se corecteze erorile și eșecurile la nivelul genomului. Într-adevăr, se poate întâmpla ca o genă importantă să fie complet eliminată, iar organismul să reușească totuși să se descurce. Dacă planul A nu funcționează, se aplică planul B - celula este încă capabilă să formeze proteine care funcționează în locul celor pentru care a fost utilizată inițial gena nefuncțională.

La aceste influențe multiple la nivelul inferior al producției de proteine trebuie să adăugăm o complexitate importantă la nivel superior. Aceasta constă în faptul că nu există o corespondență unu la unu între gene și funcțiile biologice. Prin urmare, în mod strict vorbind, a vorbi despre o genă ca fiind „gena pentru x” este întotdeauna incorect. Mai multe produse genetice, proteinele, trebuie să acționeze împreună pentru a genera funcții biologice la un nivel înalt. Dacă trebuie să folosim expresia „gena pentru x”, atunci ar trebui cel puțin să adăugăm pluralul și să vorbim despre „genele pentru x”.

Chiar și acest mod de a vorbi este, totuși, foarte înșelător. Nu numai că multe gene cooperează în codificarea proteinelor care interacționează pentru a produce orice funcție biologică dată, dar fiecare genă poate juca un rol în multe funcții diferite, ceea ce face dificilă etichetarea genelor cu funcții.

Vorbesc aici despre funcțiile de nivel superior din organisme. Să ne gândim la câteva dintre aceste funcții. Ritmul *pacemaker* al inimii ar fi una dintre ele. O alta ar fi secreția de insulină de către pancreas. Și apoi am putea lua transmiterea impulsurilor în creier. Să ne gândim apoi la procesele biologice de nivel inferior implicate în aceste funcții. De exemplu, există procesul prin

care ionii de calciu sunt împinși afară din celule. Anumite proteine identificabile se combină pentru a produce acest efect. Acestea sunt importante deoarece calciul este utilizat ca un controlor al multor procese din celule și organe.

Acest proces de deplasare a ionilor de calciu are loc în tot felul de moduri și contexte. De exemplu, este implicat în toate cele trei funcții pe care le-am identificat și în multe altele. De fapt, este greu să ne gândim la o singură funcție de nivel superior care să nu implice aceste proteine care împing calciul și, implicit, genele care le codifică. Aș putea repeta aceeași poveste pentru multe alte procese din celule. Multe dintre procesele de nivel inferior sunt utilizate din nou și din nou în multe funcții diferite. Funcțiile de nivel înalt sunt, prin urmare, ca un joc al recombinărilor.

Să presupunem că ne-am așezat să identificăm rolul sau rolurile pe care genele respective le joacă în funcțiile de nivel înalt. Am ajunge la o listă care ar continua aproape la nesfârșit. Iată ce se întâmplă atunci când începem să studiem modul în care apar funcțiile biologice. Ne implicăm într-un joc aproape fără sfârșit al recombinărilor. Astfel, în timp ce este relativ ușor să etichetăm genele cu funcții de nivel scăzut, care sunt proteinele pentru care acestea codifică, este mult mai dificil să etichetăm genele cu funcții de nivel înalt.

Avem nevoie de un manual care să enumere toate funcțiile în care este implicată o genă și modul în care aceasta contribuie la fiecare. Natura nu ne oferă un astfel de manual. Trebuie să rezolvăm aceste lucruri singuri. Acesta este proiectul de cercetare pe care îl numim ontologie genetică. Și pentru a avansa în acest proiect, trebuie să privim dincolo de gene și proteine. Trebuie să studiem funcțiile de nivel superior.

Acesta este principalul meu motiv pentru care mă opun metaforei, de altfel plină de culoare, care descrie genomul ca fiind „cartea vieții” (capitolul 3). O carte poate descrie, explica, ilustra și poate face multe alte lucruri, dar dacă am deschide-o pentru a găsi doar șiruri de numere, precum codul de mașină al unui program de calculator, am întreba cu siguranță unde este cartea în sine; am spune că am primit doar o bază de date. Am putea, poate, să folosim un alt program interpretativ pentru a genera o „carte” din aceasta; dar, până atunci, tot ceea ce am avea ar fi o mulțime de coduri.

Argumentul meu central va fi că cartea vieții este viața însăși. Ea nu poate fi redusă doar la una dintre bazele sale de date. Să fie clar că genomul este doar una dintre bazele de date. Funcția în sistemele biologice depinde, de asemenea, de proprietăți importante ale materiei care nu sunt specificate de gene. Vom reveni la acest aspect în capitolul 3.

Originea atractivității determinismului genetic

Mai avem mult de lucru înainte de a putea începe să înțelegem informațiile genetice pe care le-am descoperit. Problemele sunt imense, după cum vom vedea în capitolul 2. Într-adevăr, trebuie să ne întrebăm cât timp ne va lua să le depășim.

De ce, atunci, agenda deterministă genetică a avut un apel atât de larg și la modă? Cum a ajuns să domine modul în care are loc dezbaterea publică cu privire la gene, „genele pentru asta” și „genele pentru aia” apărând cu o frecvență regulată, implicând că este doar o chestiune de timp până când vom găsi genele pentru orice? Aici trebuie să ne uităm la istoria dezvoltării ideilor despre genetică și biologie ca știință.

Există un contrast interesant între modul în care aceste idei s-au dezvoltat în țările francofone și anglofone. Mă voi referi la dezbaterea din țările francofone mai târziu în această carte. În lumea anglo-saxonă, dezbaterea a fost dominată de argumente între opiniile centrate pe gene ale unor persoane precum Richard Dawkins (1976) și opiniile privind selecția pe mai multe niveluri ale unor persoane precum Stephen Jay Gould (2002).

Punctul de vedere centrat pe genă, punctul de vedere al „genei egoiste”, este o polemică metaforică: inventarea unei metafore colorate pentru a interpreta descoperirile științifice într-un anumit mod. Aceasta a oferit informații valoroase, iar acestea au fost utilizate pentru a avansa știința biologică în moduri noi. Nu sunt unul dintre acei critici ai ideii „genei egoiste” care îi neagă impactul și valoarea. Dar este totuși o metaforă. Nu este o ipoteză științifică empirică simplă. Pentru

a demonstra acest lucru, vreau să provoc cititorul la un experiment de gândire. Vă voi prezenta mai întâi una dintre afirmațiile centrale ale ideii „genei egoiste”. Apoi o voi rescrie astfel încât fiecare subfrază (cu excepția unei afirmații anodine) să fie înlocuită cu o alternativă posibilă, bazată pe o metaforă opusă care va constitui baza pentru restul acestei cărți. Provocarea este să ne gândim la un test empiric care ar putea face distincția între aceste două moduri diametral opuse de a vedea relația dintre gene și tipuri de fenotipuri.

În primul rând, declarația inițială privind „gena egoistă” (Dawkins 1976:21):

> *Acum ele se înmulțesc în colonii uriașe, în siguranță în interiorul unor roboți gigantici și greoi, izolați de lumea exterioară, comunicând cu aceasta prin căi indirecte chinuitoare, manipulând-o prin telecomandă. Ele sunt în tine și în mine; ele ne-au creat, trup și minte, iar conservarea lor este rațiunea supremă a existenței noastre*.

Aș dori ca cititorul să se gândească cu atenție la această afirmație pentru a-i asimila întreaga importanță. Întrebați-vă dacă afirmația vi se pare evidentă, șocantă, neplauzibilă, probabilă, adevărată, falsă, absurdă. Este o teorie, un fapt sau niciuna? Formați-vă o părere despre aceasta înainte de a continua. Oricare dintre aceste opinii ați avea (și toate au fost exprimate de cititorii revistei *Gena egoistă*), cred că veți găsi testul o provocare interesantă.

Așadar, acum să vedem ce se întâmplă atunci când înlocuim fiecare frază, cu excepția frazei „*ele sunt în tine și în mine*”, cu o alternativă scrisă dintr-un punct de vedere opus, cel al „genelor ca prizonieri”:

> *Acum sunt prinse în colonii uriașe, închise în interiorul unor ființe foarte inteligente, modelate de lumea exterioară, comunicând cu ea prin procese complexe, prin care, orbește, ca prin magie, apare funcția. Ele se află în tine și în mine; noi suntem sistemul care permite citirea codului lor; iar conservarea lor depinde în totalitate de bucuria pe care o simțim în reproducerea noastră. Noi suntem rațiunea ultimă pentru existența lor.*

Experimentul devine și mai eficient dacă aranjăm cele două afirmații în registru:

Acum se adună în colonii uriașe, în siguranță în interiorul
Acum sunt prinse în colonii uriașe, închise în interiorul

unor roboți gigantici, izolați de lumea exterioară,
unor ființe extrem de inteligente, modelate de lumea exterioară,

comunicând cu aceasta prin rute indirecte tortuoase,
comunicând cu aceasta prin procese complexe,

manipulând-o prin telecomandă.
prin intermediul cărora, orbește, ca prin magie, apare funcția.

Ei sunt în tine și în mine;
Ei sunt în tine și în mine;

ele ne-au creat, trup și minte;
noi suntem sistemul care permite citirea codului lor;

iar conservarea lor este rațiunea supremă a existenței noastre.
iar conservarea lor depinde în totalitate de bucuria pe care o simțim în reproducerea noastră. Noi suntem rațiunea ultimă a existenței lor.

Pentru mulți dintre cititorii mei, acest test va părea ciudat și provocator. O viziune atât de diferită asupra aceluiași lucru: cu siguranță oamenii de știință trebuie să știe deja care este cea corectă? Cu toate acestea, am încercat acest test de multe ori până acum, întotdeauna cu același rezultat, și anume că nimeni nu pare să se poată gândi la un experiment care să detecteze o diferență empirică între cele două afirmații. Prin urmare, afirmațiile nu pot fi o chestiune de știință empirică, cu excepția afirmației evident corecte „ele sunt în tine și în mine”, care este cu siguranță empirică, dar nu o diferență între afirmații.

Dawkins și cu mine suntem complet de acord asupra acestui punct. Într-o carte ulterioară, el scrie: „*Mă îndoiesc că există vreun experiment care ar putea fi făcut pentru a dovedi afirmația mea*” (Dawkins 1982:1). De asemenea, Dawkins arată clar că este departe de a fi un determinist genetic. În *The selfish gene* scrie: „*Avem puterea de a sfida genele egoiste ale nașterii noastre*” (p. 215). Și mai clar, un capitol al unei cărți mai recente (Dawkins 2003) se intitulează „*Genele nu sunt noi*”. Consider că cititorii cărții *The selfish gene* ignoră adesea aceste aspecte, astfel încât afirmația sa centrală privind „gena egoistă” este considerată în mod izolat ca fiind un argument genetic determinist. La sfârșitul acestui capitol, voi explora motivele pentru care metafora centrală din *The selfish gene* a alimentat determinismul genetic.

Testul acid al conținutului științific empiric al unui argument este de a vedea ce se întâmplă atunci când încercați să îl descompuneți afirmând opusul său și solicitând un test empiric între cele două. Dacă nu există un astfel de test, atunci avem de-a face fie cu puncte de vedere sociologice, polemice, care pot diferi în funcție de poziția vorbitorului, fie cu metafora și, desigur, am putea avea de-a face cu ambele, deoarece metafora este un recurs preferat al polemiștilor. Această carte este, de asemenea, o polemică și, ca atare, utilizează în mod deliberat metafora și poveștile metaforice. Considerarea genelor drept „prizonieri fiziologici” este la fel de mult o metaforă ca și descrierea lor drept „egoiste”. Nu pretind nicio bază empirică pentru această alternativă. Care dintre descrieri o preferați nu depinde în primul rând de cunoștințele științifice. Ambele metafore pot fi interpretate în mod colorat de o știință bună. Problemele constau în limitele acestor metafore.

„Egoismul” se bazează pe ideea că o genă care conferă un avantaj selectiv unui organism își asigură astfel în mod «egoist» propria supraviețuire și transmitere. Prin extensie, o formă foarte limitată de altruism, adică „ne-egoismul” aparent, poate apărea prin influențarea șanselor de supraviețuire a genei la rudele apropiate, o idee care a fost propusă pentru prima dată matematic de William Hamilton. Din punctul de vedere al unei „gene egoiste”, astfel de modele pot da sens sacrificiului pentru supraviețuirea propriului complement genetic la rude, iar genele care favorizează acest comportament își vor spori șansele de supraviețuire. Punctul de vedere centrat pe genă analizează interesele individuale ale genei în competiția pentru supraviețuire.

În schimb, punctul de vedere al „genelor prizoniere” subliniază necesitatea ca genele individuale să coopereze cu multe alte gene pentru a genera funcții fiziologice, astfel încât acestea sunt puternic restricționate de această cerință. Acest punct de vedere evidențiază faptul că nicio genă nu este selectată în mod izolat. Supraviețuirea sa depinde de cea a multor alte gene cu care cooperează în codificarea funcțiilor fiziologice care conferă avantajul selectiv. Prin urmare, genele care favorizează o cooperare reușită cu alte gene își îmbunătățesc, de asemenea, șansele de supraviețuire.

Fiecare metaforă are avantajele și dezavantajele sale, iar utilizarea lor nu poate fi dăunătoare, cu condiția să recunoaștem ce facem și să analizăm corect modul în care funcționează metaforele, astfel încât să știm care părți ale ideii sursă a metaforei se potrivesc bine cu obiectivul științific căruia îi sunt aplicate. La sfârșitul acestui capitol voi explora cartografierea metaforelor concurente pentru gene. De-a lungul acestei cărți voi explora și limitele metaforelor mele, inclusiv un final dramatic în care metafora centrală a tuturor pur și simplu dispare.

Nicio metaforă nu se potrivește perfect cu situația pe care o descrie. Ele evidențiază anumite aspecte cu prețul minimalizării altora. Răul este făcut atunci când luăm metaforele prea literal, le extindem dincolo de domeniul lor de aplicare și le interpretăm ca fiind singurele corecte din punct de vedere științific. Un antidot util împotriva acestei tendințe în cazul metaforelor reducționiste aplicate genelor este să ne amintim că genele, la fel ca informațiile digitale de pe un CD, sunt

„doar” biți dintr-o bază de date, că ele nu „programează” nimic în mod determinist și că organismele sunt cele care trăiesc sau mor și, prin urmare, oferă baza pentru selecția evolutivă. Pe măsură ce veți citi această carte, veți vedea de ce am această părere.

Viața nu este o supă de proteine

M-am referit deja la faptul că dezbaterile privind teoria evoluției în lumea anglo-saxonă au fost în mare parte dominate de cea dintre Stephen J. Gould și Richard Dawkins. Deși poziția mea o reflectă mai mult pe cea a lui Gould decât pe cea a lui Dawkins, ea nu se încadrează pe deplin în niciunul dintre punctele de vedere. Una dintre probleme este că dezbaterea a fost atât de polarizată și atât de fin echilibrată în ceea ce privește înțelesul cuvintelor, încât uneori avem impresia mai degrabă a unei dezbateri medievale decât a uneia științifice moderne. O mulțime de aer ar fi eliminat imediat dacă rolul metaforei ar fi recunoscut și analizat în mod deschis. Acest lucru se face rar în știință, deși există o literatură vastă despre metaforă în studiile de lingvistică, filosofie și psihologie cognitivă (Kovecses 2002; Lakoff și Johnson 2003).

Metafore diferite, chiar concurente, pot ilumina aspecte diferite ale aceleiași situații, fiecare dintre ele putând fi corectă chiar dacă metaforele în sine pot fi incompatibile. Beneficiem cel mai mult atunci când recunoaștem acest lucru. Prin urmare, ar trebui să tratăm concurența dintre metafore diferit de cea dintre descrierile care diferă din punct de vedere empiric. Metaforele concurează pentru înțelegere și pentru criterii precum simplitatea, frumusețea, creativitatea, pe care le folosim pentru a judeca teoriile științifice dincolo de corectitudinea lor empirică. Dar, în cele din urmă, teoriile științifice trăiesc și mor prin teste empirice.

De asemenea, trebuie să recunoaștem că o mare parte din ceea ce se afirmă despre gene la nivel reducționist se apropie de circularitate. Succesul molecular al unei gene constă în reproducerea sa cât mai mult posibil, astfel încât frecvența sa în fondul genetic să crească. La nivelul „egoist” orientat către gene, tindem să ignorăm alte criterii de succes, cum ar fi proprietățile integrative (de colaborare) ale unei rețele de nivel superior care s-ar aplica mai multor gene simultan. Totuși, acesta este motivul biologic al succesului unei gene sau, mai corect, al unui set de gene.

Trebuie să înțelegem că succesul unei gene constă în implicarea sa în exprimarea unei funcții de nivel înalt. La urma urmei, aceasta este ceea ce permite unui anumit organism să fie favorizat în procesul de selecție. Prin urmare, logica care explică succesul unei gene nu constă în codul său ADN, ci în modul în care acest cod este interpretat și în modul în care rezultatele acestei interpretări se încadrează în logica generală de succes a vieții.

Întrebări fundamentale precum „Ce este o genă?” trebuie să fie abordate din nou. Răspunsul nu este atât de evident atunci când trebuie să luăm în considerare regiunile de codificare modulare care fac parte din mai multe gene, genele care codifică pentru mai multe proteine diferite și genele care își schimbă complet funcția pe măsură ce o specie evoluează față de altele. Aceasta ridică întrebarea dacă o genă ar trebui să fie definită prin codificarea sa sau prin funcția sa.

În plus, aranjamentul tridimensional al firelor de ADN este important pentru modul în care secvențele de ADN sunt citite. Acest lucru poate determina care variante de îmbinare sunt favorizate față de altele. Natura a fost oportunistă. Nu a avut nevoie să își organizeze baza de date a genomului pentru comoditatea oamenilor care încearcă să îl citească. Nici nu a început, ca Adam care a numit animalele, prin a numi funcțiile pe care le va îndeplini fiecare genă. A explorat în mod întâmplător posibilele combinații funcționale. Doar o foarte mică parte dintre acestea au sens la un nivel superior. Iar succesul sau eșecul a fost determinat la acest nivel superior.

Privite din perspectiva la nivel de sistem pe care o susțin, genele și proteinele sunt mai degrabă ca elementele de construcție ale unei jucării pentru copii, cum ar fi Lego. Acestea sunt elemente care pot fi aranjate în multe moduri diferite, aceleași elemente jucând roluri diferite în funcție de modul în care sunt aranjate pentru a interacționa cu alte elemente. Acesta este motivul pentru care pun accentul pe modelele de expresie genică. Aceleași gene exprimate într-un model diferit pot produce o funcție fiziologică destul de diferită.

Aceasta este, așadar, marea provocare a biologiei secolului XXI: cum să explicăm fenotipul în termeni de interacțiuni la nivel de sistem ale proteinelor. În această privință, genetica moleculară ne spune foarte puține lucruri. De fapt, ea se bazează pe rezolvarea acestui aspect pentru a putea adnota în mod corespunzător genomul. De asemenea, avem nevoie de o analiză la nivel de sistem pentru a înțelege feedback-ul asupra expresiei genelor (capitolul 4). Genomul trebuie citit prin fenotip, nu invers.

Am fost fascinați de marele succes înregistrat în explicarea secvențelor de proteine în termeni de secvențe ADN codificate. Aceasta este o mare realizare, unul dintre cele mai importante succese ale biologiei secolului XX. Dar uneori se pare că am uitat că întrebarea inițială în genetică nu a fost ce face o proteină, ci mai degrabă „*ce face un câine să fie câine, un om să fie om*”. Fenotipul este cel care are nevoie de explicații. Acesta nu este doar o supă de proteine.

Cartografierea metaforelor alternative

Una dintre plăcerile metaforelor pline de culoare este că multe sunt lăsate la latitudinea interpretării personale. Interpretările prezentate aici nu sunt unice sau exclusive. Inventarea metaforelor este o artă, nu o știință și, la fel ca în cazul altor forme de artă, artistul nu este neapărat cel mai bun interpret. Nu pot garanta că interpretările mele ale metaforelor originale ale lui Richard Dawkins vor fi ale lui și nici că interpretările cititorului ale alternativelor propuse de mine nu ar putea fi mai bune decât ale mele. Scopul acestei secțiuni este mai degrabă de a ilustra punctele forte și punctele slabe ale afirmațiilor în contextul subiectului acestei cărți. De asemenea, am descris punctele slabe ale originalului pe care alternativele mele încearcă să le corecteze. Acestea au, la rândul lor, propriile slăbiciuni, desigur.

ORIGINAL: acum se înmulțesc în colonii uriașe. Forța acestei afirmații este că, asemenea roiurilor de albine sau de lăcuste, genele sunt numeroși indivizi care formează un colectiv mare, fiecare având propriile interese și libertatea de a acționa. Colonia face ceea ce face ca urmare a acestor acțiuni ale indivizilor. Ele „aleg” să se înmulțească în interiorul corpurilor ca una dintre acțiunile lor „egoiste” înnăscute.

ALTERNATIVA: acum sunt prinși în colonii uriașe. Din punctul de vedere al organismului, genele sunt entități capturate, care nu mai au o viață proprie, independentă de organism. Ele sunt obligate să coopereze cu multe alte gene pentru a avea vreo șansă de supraviețuire. După cum se exprimă Maynard Smith și Szathmary (1999: 17), „*replicarea coordonată împiedică concurența între genele dintr-un compartiment și le obligă să coopereze. Ele sunt toate în aceeași barcă*”.

Ambele afirmații împărtășesc ideea că a existat o perioadă timpurie în evoluția vieții când moleculele de acid nucleic (probabil ARN) erau cu adevărat indivizi în supa chimică, când obiectele selecției erau moleculare (Maynard Smith și Szathmary 1999). Dacă atunci se consideră că genele „invadează” organismele sau că organismele „capturează” genele este în mare măsură o chestiune de punct de vedere. Cel mai probabil, celulele și genele au evoluat împreună, la fel cum trebuie să fi făcut și genele și proteinele. În ambele cazuri, niciunul nu are sens fără celălalt.

ORIGINAL: în siguranță în interiorul unor roboți gigantici și greoi. Această metaforă colorată rezonează la mai multe niveluri, dar efectul principal este denigrarea organismului „greoi” în comparație cu genele sale (presupus agile). Impactul cuvântului „robot” este puternic. Probabil spre disperarea lui Dawkins, acesta este unul dintre cuvintele care i-au determinat pe oameni să citească în cartea sa un punct de vedere complet determinat de gene. La urma urmei, un robot este în întregime sub controlul a ceva sau a altcuiva. În cărțile ulterioare, Dawkins își califică semnificativ poziția în *The selfish gene*. Astfel, în *The extended phenotype* scrie: „În multe cazuri, cele două moduri de a privi viața vor fi, într-adevăr, echivalente”, ceea ce implică faptul că el recunoaște validitatea punctului de vedere de nivel superior.

ALTERNATIVĂ: închis în interiorul unor ființe foarte inteligente. Forța acestei alternative este de a sublinia faptul că orice inteligență a sistemului se află la nivelul organismului, nu la nivelul genelor. Singura modalitate de a evita această corecție ar fi să spunem că „inteligența" relevantă este deja codificată în programul genelor. Voi argumenta în capitolul 4 că genomul nu este un program și, prin urmare, nu are nici măcar această formă „codificată" de inteligență.

ORIGINAL: izolat de lumea exterioară. Aceasta se referă la una dintre dogmele centrale ale biologiei moderne. Codurile CGAT ale genelor nu se modifică pe măsură ce organismul se adaptează la mediul său. Conform acestui criteriu, moștenirea caracteristicilor dobândite („Lamarckism") este imposibilă. Bine, cu excepția faptului că afirmația sugerează că organismele sunt definite doar de genele lor, în timp ce, în realitate, ele sunt definite și de modalitățile foarte variate în care genele funcționează efectiv în cadrul unei celule vii, iar aceste modele de expresie genică sunt, cu siguranță, influențate de lumea exterioară.

ALTERNATIVA: modelată de lumea exterioară. Numărul modelelor posibile de expresie genică este practic nelimitat (a se vedea capitolul 2). În plus, aceste modele sunt determinate la niveluri superioare ale organismului în contextul interacțiunii acestuia cu mediul. În plus, expresia sau reprimarea genelor poate fi afectată de experiența unei generații anterioare. Așadar, toate caracteristicile esențiale ale funcției genelor, cu excepția codificării, sunt „modelate de lumea exterioară". Care dintre aceste afirmații o preferați depinde, prin urmare, dacă vă concentrați asupra codării sau expresiei genelor. Ambele sunt puncte de vedere biologice valide. Unuia (codarea genelor) îi trebuie mult timp (generații) pentru a se schimba semnificativ; celălalt (expresia genelor) se poate schimba în câteva ore.

S-ar putea să existe unele motive pentru a prefera afirmația inițială. Mediul influențează nivelurile de expresie genică în timpul vieții unui organism individual, dar modificările care rezultă nu sunt, în principiu, moștenite. Prin urmare, ceea ce este transmis generațiilor următoare este „izolat de lumea exterioară". Totuși, acest lucru nu este complet sigur. Unele efecte materne suplimentare față de codificarea ADN-ului par a fi transmise. Acestea vor fi discutate în capitolul 4.

ORIGINAL: comunicând cu acesta pe căi indirecte sinuoase. Genele nu interacționează cu mediul individului decât prin intermediul proteinelor pentru care codifică. Proteinele sunt apoi responsabile de toate interacțiunile funcționale.

ALTERNATIVA: comunicând cu acesta prin procese complexe. Căile de interacțiune ar putea fi sinuoase și indirecte, dar tot ar putea fi căi individuale pentru fiecare genă. Prin urmare, prefer să subliniez că problema nu constă atât în caracterul indirect al interacțiunii, cât mai degrabă în complexitatea acesteia, produsele mai multor gene fiind implicate în mod cooperativ în fiecare interacțiune funcțională. Relația dintre cele două afirmații în acest caz diferă de majoritatea celorlalte perechi prin faptul că alternativa nu este atât de mult un opus, cât o încercare de a sublinia un aspect diferit, și cred că mult mai important.

ORIGINAL: manipularea acesteia prin telecomandă. Această afirmație pune genele în poziția de „a trage sforile", fiind prezentate ca manipulatoare. Prin urmare, contribuie și la punctul de vedere al determinismului genetic.

ALTERNATIVA: prin care, orbește, ca prin magie, apare funcția. Alternativa nu pune accentul pe faptul că genele sunt manipulatorii, subliniind mai degrabă faptul că acestea sunt oarbe la apariția funcțiilor de nivel superior. Expresia „ca prin minune" este opțională. Am adăugat-o doar pentru a sublinia sentimentul de uimire față de frumusețea și complexitatea a ceea ce apare (a se vedea povestea Silman din capitolul 3).

ORIGINAL: ei sunt în tine și în mine.

ALTERNATIVĂ: ei sunt în tine și în mine. Aceasta este singura afirmație pe care o consider fără ambiguitate empirică, așa că am lăsat-o neschimbată.

ORIGINAL: ei ne-au creat, trup și minte. Această afirmație contribuie, de asemenea, în mare măsură la interpretarea genei-deterministe. Eu văd două probleme majore cu ea. Prima este că, chiar dacă cineva crede că genele codifică un program care ne creează, ele cu siguranță nu fac asta singure. A doua este că eu nu cred că un astfel de program există (a se vedea capitolul 4).

ALTERNATIVA: noi suntem sistemul care permite citirea codului lor. Această alternativă este absolut centrală pentru punctul de vedere diferit pe care îl dezvolt în această carte. Există mai multe moduri în care aceasta poate fi interpretată.

Prima, și cea mai fundamentală, este aceea că codul ADN al unei gene este un nonsens (doar o secvență de baze CGAT) până când nu este interpretat funcțional, mai întâi de mașinăria celulară/proteică care inițiază și controlează transcripția și modificările post-transcripționale și apoi de interacțiunea la nivel de sistem dintre proteine care generează funcții la nivel superior. O genă nu poate face nimic fără această interpretare de către svstem.

Pe cont propriu, fragmentul de cod ADN pentru o genă este ca un cuvânt fără cadrul semantic al limbii sale. Sistemul oferă cadrul semantic și conferă genei funcționalitatea, semnificația sa. În egală măsură, sistemul nu poate exista fără gene. Dar există totuși o asimetrie. Logica sistemelor de succes care câștigă în competiția pentru supraviețuire se află în sistem, nu în gene. Sistemele (organismele) sunt cele care trăiesc sau mor, nu genele. Genele au rolul de a conține baza de date din care sistemul poate fi reconstruit. Ele sunt replicatorii „eterni". Ele nu mor, dar nici în afara unui organism nu trăiesc.

Al doilea mod de a interpreta afirmația este acela că, în interpretarea genomului de către sistemul care îl traduce, există mecanisme compensatorii care permit neutralizarea multor gene *knock-out* și a altor forme de funcționare defectuoasă, precum mutațiile negative (a se vedea capitolul 8).

Al treilea mod de a interpreta afirmația este de a admite că sistemul nu este doar organismul în sine, ci și mediul. Există multe tipuri de adaptare a organismelor la mediu, inclusiv adaptări la altitudini mari, la frig extrem, la diete proaste etc. Multe dintre aceste adaptări implică modificări ale profilelor de expresie genică.

ORIGINAL: iar conservarea lor este rațiunea supremă a existenței noastre. Aceasta este polemica centrală a metaforei originale la care conduc celelalte afirmații. Ea se bazează pe adoptarea unui punct de vedere orientat exclusiv spre gene. Odată ce începem să vedem genele mai mult ca o bază de date pentru reproducerea experimentelor evolutive de succes decât ca un program determinant, forța pe care o poartă această metaforă se pierde complet.

ALTERNATIVĂ: iar conservarea lor depinde în totalitate de bucuria pe care o simțim în a ne reproduce. Noi suntem rațiunea ultimă pentru existența lor. Această inversare a afirmației inițiale arată cât de ușor se poate adopta un punct de vedere complet diferit. Nu este treaba științei biologice să vă spună care este corectă. Implicațiile sociale și etice ale alegerii dumneavoastră sunt, totuși, profunde.

Naturii, desigur, nu-i pasă deloc de astfel de întrebări. Ele seamănă mai degrabă cu versiunea de modă veche a acestui tip de enigmă: „*Care a fost primul, oul sau găina?*" Co-evoluția este răspunsul evident.

Cu toate acestea, mi se pare mai natural, și cu siguranță mai semnificativ, să spunem că rațiunea existenței se află la nivelul la care are loc selecția. Acesta este nivelul la care putem spune de ce un organism a supraviețuit sau nu.

2

Orga cu 30 000 de tuburi

Nu ar exista suficient material în tot universul pentru ca natura să fi încercat toate interacțiunile posibile, nici măcar pe durata lungă de miliarde de ani a procesului evolutiv
(acest capitol)

Împăratul chinez și fermierul sărac

În urmă cu peste 2000 de ani, se spune că un împărat chinez a fost salvat în luptă de un fermier umil. Poate că a fost vorba de împăratul Qin-Shi-Huang, care este uneori numit „Primul Împărat”, deoarece a fost primul care a unit China în ceva asemănător cu țara uriașă pe care o cunoaștem astăzi și trebuie să fi luptat în multe bătălii sângeroase pentru a face acest lucru.

Oricum, povestea continuă că, atunci când bătălia s-a terminat și împăratul s-a întors la palatul său, a decis să îl cheme pe fermier pentru ca acesta să fie recompensat. „*Mi-ai salvat viața. Îți sunt profund îndatorat. Prin urmare, trebuie să-ți îndeplinesc orice dorință pe care o ai. Poți avea tot ce-ți dorești pe lume*”. Fermierul se uită în jurul somptuosului palat și răspunde: „*Sire, puteți să vă scoateți tabla de șah*?”. Bineînțeles, împăratul are multe. El le poruncește curtenilor săi să găsească cea mai scumpă tablă de șah din palat.

Când se întorc, în loc să ia tabla de șah de o valoare imensă drept recompensă, așa cum se aștepta împăratul, fermierul o așează ferm pe podeaua sălii de judecată și apoi își pipăie buzunarul pantalonilor pentru a găsi 15 boabe vechi de orez amestecate cu murdăria inevitabilă din buzunar. În timp ce ține boabele în mână, plutind deasupra tablei de șah, Împăratul se uită la el nedumerit. „*Îți ofer cea mai încrustată bijuterie, cea mai valoroasă tablă de șah din palat. Iar tu ești pe cale să arunci conținutul murdar al buzunarului tău peste ea!*”

”*Nu, sire, nu am de gând să arunc aceste boabe de orez peste tot pe tablă, ci am de gând să le aranjez într-o anumită ordine pe tabla dumneavoastră. Priviți cu atenție*”.

Împăratul și curtenii săi se uită și mai nedumeriți cum fermierul alege un singur bob de orez din grămada mică și îl așează în mijlocul primului pătrat al tablei de șah. Tabla de șah este atât de mare și de frumoasă încât toată lumea trebuie să se uite foarte atent pentru a vedea micul bob de orez și pentru a-l distinge de modelele de fildeș încrustate. Apoi mai ia două boabe de orez și le pune pe al doilea pătrat.

Împăratul crede că fermierul are de gând să folosească boabele de orez ca piese de șah. „*Omul este un idiot*”, se gândește împăratul, în timp ce le cere curtenilor să aducă cel mai bun set de piese de șah din palat.

Curtenii se grăbesc să aducă piesele. Acestea sunt chiar mai somptuos încrustate cu bijuterii decât tabla de șah în sine. Fiecare piesă este o operă de artă unică. Între timp, fermierul continuă să pună patru boabe de orez pe al treilea pătrat. El verifică boabele de orez rămase în mână; sunt opt. Este pe punctul de a le turna, împreună cu praful din buzunar, pe al patrulea pătrat, când curtenii îi pun în față rândurile strălucitoare de piese de șah.

„*Și acestea sunt ale tale*”, spune împăratul. ”*Măcar atât pot face pentru că mi-am salvat viața*”.

Fermierul îl ignoră și ignoră și piesele de șah ornamentate. Termină de aruncat ultimele boabe de orez pe tablă, își freacă mâinile. Privindu-l pe Împărat, se înclină, apoi vorbește. „*Sire*”, spune el, ”*nu am nevoie de frumoasa ta tablă de șah, nici de piesele tale de șah strălucitoare. Ele vor fi inutile pentru un biet țăran. Tot ce vreau este să terminați procesul pe care l-am început: un bob pe primul pătrat, doi pe al doilea, patru pe al treilea, opt pe al patrulea. Continuați așa până*

ajungeți la al 64-lea pătrat al tablei. Apoi voi lua doar orezul, iar tu îți poți păstra tabla de șah și piesele cu bijuterii”.

În acest moment, împăratul este complet dispreţuitor. Oricât de priceput ar fi fost fermierul în acţiuni fizice (căci a dat dovadă de o mare agilitate pentru a salva viaţa împăratului), el este un ţăran naiv care, în mod clar, nu realizează valoarea imensă a ceea ce tocmai a refuzat. Nu este preocupat decât de următorul bol de orez pentru familia sa!

Așadar, împăratul ghicește rapid de ce este nevoie și poruncește curtenilor să aducă cel mai mare sac de orez din magazii. Este nevoie de mai mulți oameni pentru a aduce sacul de 100 kg de orez și îl aruncă cu o lovitură puternică pe podea, lângă tabla de șah. „*Continuați procesul*”, poruncește el, «*așa cum a început fermierul - și nu vă preocupați prea mult de cât de exact numărați, pentru că la sfârșit îi voi da oricum fermierului tot sacul de orez*». Fermierul zâmbește și se înclină.

Curtenii fac așa cum le poruncește împăratul, cu excepţia faptului că ei numără cu atenţie. Nu degeaba sunt curteni de palat - prima lor sarcină este să fie atenți cu depozitele palatului. Ei nu sunt deloc siguri că ar fi fericiți să-l vadă pe acest fermier murdar și ignorant plecând cu suficient orez pentru a-și hrăni familia timp de un an. Așa că fermierul și împăratul stau și privesc cum curtenii numără cu greu: 16 boabe la pătratul cinci, 32 de boabe la pătratul șase, 64 de boabe la pătratul șapte ... La început, numărătoarea merge destul de repede, iar sacul imens de orez rămâne încăpățânat de plin.

Dar după al zecelea pătrat, ei constată că deja trebuie să numere boabele de orez cu miile. Unul dintre ei își dă seama atunci de înțelepciunea celei de-a doua părți a poruncii împăratului. El exclamă: „*Să folosim o măsură care să țină cam o mie de boabe*”. Astfel, pentru următoarele 10 pătrate, ei numără mai aproximativ cu măsura.

Până la pătratul 16, descoperă că trebuie să numere mai mult de 30 din aceste măsuri. De fapt, nu există loc pe pătrățelele tablei de șah pentru ceea ce au măsurat, așa că încep să numere grămezi pe podeaua palatului, notând cu atenție care grămadă corespunde fiecărui pătrat al tablei. La pătratul 21, se trezesc numărând 1000 de măsuri. Mai rău, la pătratul 22 rămân fără orez. Tot sacul de 100 kg este brusc epuizat în timp ce ajung la cele peste 3 milioane de boabe necesare pentru pătratul următor. Mormanele de orez se întind acum mult dincolo de tabla de șah. Ei se uită întrebător la împărat. „*Ce vrei să facem, Sire, să mai luăm saci?*”

Împăratul pare puţin nedumerit. El gândește încă în termeni liniari. Nu mai sunt necesare decât câteva pungi, își spune el. „*Bine, hai să mai scoatem încă 10 saci din magazin, apoi continuăm*”. Oricum, împăratul a început deja să-și piardă interesul. Una dintre cele mai frumoase concubine ale sale a apărut în spatele sălii de audiență.

Dar, pentru unul dintre curteni, fisa începe în sfârșit să cadă. El le șoptește colegilor săi: „*Nu va merge. Gândiți-vă: dacă adunăm tot ce am pus în primele 22 de pătrate, ceea ce înseamnă deja mai mult decât o pungă întreagă, va trebui să punem din nou aceeași cantitate în pătratul 23,*[4] *deci mai mult decât o pungă pe un singur pătrat! Și apoi următorul pătrat după acesta va necesita mai mult de doi saci. Vom avea nevoie de sute de saci pentru a termina treaba!*”

Împăratul aude asta. În ciuda prezenţei atrăgătoare a concubinei, începe și el să se îngrijoreze, dar referirea curtezanului la sute de saci începe să-l liniștească: „*Nicio problemă*”, spune el, „*a fost o recoltă foarte bună. La ultimul inventar, aveam mii de saci în depozitul palatului. Plecați! Adu câți saci ai nevoie*”.

Ajung la pătratul 32: exact la jumătatea tablei de șah. Mai mult de 300 de saci de orez din depozitul palatului au fost folosiți. Va mai fi nevoie de încă 300 pentru a ajunge la pătratul următor, apoi de 600 de saci pentru cel de după aceea. Nu se mai îngrămădesc saci pe podeaua palatului, ci în magazie, etichetând sacii cu numerele de pe tabla de șah.

Curtezanul cu cunoștințe de matematică face un calcul rapid. Arată pe o bucată de hârtie că, până la pătratul 36, tot orezul din palat va fi epuizat; până la pătratul 50, tot orezul din China nu va fi suficient; până la pătratul 64, întreaga suprafață a lumii va fi plină de orez până la genunchi.

---

4 El a înțeles că efectul dublării este de a aduna tot ceea ce a fost deja pus pe pătratele anterioare, plus un bob.

Se întoarce în sala de judecată a palatului și îi șoptește împăratului calculele sale, arătându-i că pentru a termina treaba ar fi nevoie de o avere de miliarde de ori mai mare decât posesiunile imperiale. Împăratul devine alb de șoc. O concediază pe concubină și arată ca și cum lumea s-ar fi prăbușit brusc. Pentru a satisface umila cerere a fermierului, el va fi ruinat.

Fermierul se convinge că, în sfârșit, împăratul înțelege.

„*Sire*”, spune el, ”*ești un om mare și puternic. Ai promis cu mândrie că-mi vei da orice pe lume. Dar cu mijloacele simple ale unei table de șah și a 15 boabe de orez am reușit să vă dau o lecție. Nici măcar tu nu înțelegi imensitatea lumii. Nu poți promite ceea ce nu ai. Dar nu vă faceți griji. Voi lua doar tot, mai puțin ultima pungă de orez din cămara ta. Poți să-l păstrezi pe ultimul. Asta îți va hrăni familia timp de un an! Chiar nu ai nevoie de restul*”.

Împăratul nu a uitat niciodată lecția. În furia sa, a pus 700 000 de deținuți să lucreze în următorii 38 de ani pentru a construi războinicii de teracotă care urmau să-i apere mormântul. După 30 de ani de săpături, arheologii chinezi moderni nu au explorat încă decât o parte din căile de acces către mormânt. Mormântul în sine nu a fost încă deschis. Dar deja au expus peste 7 000 de războinici într-o expoziție spectaculoasă în apropiere de Xi'an, numele contemporan al capitalei chineze antice a împăratului, Chang-an.

Genomul și explozia combinatorie

Sper că această poveste nu v-a șocat la fel de mult ca pe Împărat. Pentru că vă așteaptă surprize mult mai mari.

Începeți cu unul, dublați-l, apoi dublați rezultatul, și tot așa de 64 de ori - și veți ajunge la un număr foarte mare (100 de miliarde de trilioane). Dar să presupunem că extindem dimensiunea tablei de șah. În loc de 64 de pătrate, să spunem că avem 30 000. Acesta este numărul de gene din genomul uman, conform unei estimări actuale. Și apoi să schimbăm modul în care creștem un număr pentru a-l produce pe următorul. În poveste, regula era următoarea: numărați o grămadă de orez și apoi dublați acest număr pentru a obține mărimea grămezii următoare. În acest caz, să calculăm în schimb câte interacțiuni sunt posibile între un set de elemente și să folosim acest număr pentru a ne da dimensiunea următorului set.

Cu alte cuvinte, seriile matematice prezintă diferite grade de neliniaritate. Unele converg către un anumit număr, altele pot exploda destul de ușor, iar altele prezintă o formă de explozie matematică. Ne ocupăm aici de ultimul tip: una dintre cele mai neliniare funcții matematice. Combinațiile de elemente cresc într-adevăr foarte rapid pe măsură ce numărul de elemente crește. Numim acest fenomen „explozie combinatorie”.

În capitolul 1 am învățat că genele, sau mai degrabă produsele lor, proteinele, interacționează în grupuri mari pentru a genera funcții biologice. Nu există funcții biologice care să depindă de codificarea oferită de o singură genă. Atunci, de câte gene avem nevoie? Suntem departe de a cunoaște răspunsul la această întrebare. Știm însă că natura este modulară, astfel încât are sens să ne referim la un anumit grup de gene sau proteine ca acționând cel puțin semi-izolat de restul, pentru a genera o funcție. Voi discuta despre această caracteristică în capitolele următoare. Cât de mari ar putea fi aceste module funcționale? Putem face câteva presupuneri de nivel inferior.

În primul rând, să punem următoarea întrebare oarecum absurdă: dacă doar două gene ar trebui să coopereze pentru a genera o funcție biologică, câte funcții posibile ar exista pentru un genom de 30 000? Răspunsul este (30000 x 29 999)/2, adică 449 985 000.[5] Așadar, chiar și cu acest număr minim de gene per funcție, ar putea exista aproape 500 de milioane de funcții biologice diferite.

5 Acest element din seria pe care o investigăm este destul de simplu de înțeles. Fiecare genă, adică 30 000, ar putea, conform acestui scenariu, să interacționeze cu fiecare dintre genele rămase, adică 29 999. Jumătate din numărul pe care îl calculăm în acest fel ar fi redundant, deoarece presupunem că gena X care interacționează cu gena Y este la fel ca gena Y care interacționează cu gena X. Prin urmare, avem n (n-1)/2 ca număr de interacțiuni potențiale.

Acum să fim puțin mai realiști. În capitolul 5 voi arăta că putem modela unul dintre cele mai importante oscilatoare ale naturii, ritmul *pacemaker* al inimii, cu mai puțin de 100 de componente biologice, adică proteine funcționale. Simularea cu succes a unor rețele metabolice biochimice, cum ar fi cele din bacterii, poate fi realizată, de asemenea, cu un număr similar de componente.

Să presupunem că pentru fiecare funcție biologică sunt necesare 100 de gene. Care ar fi atunci numărul posibil de funcții într-un genom de 30 000? Răspunsul este cu adevărat gigantic: aproximativ 10^{289}! Pentru comparație, jocul cu tabla de șah din poveste a generat un număr de „numai" 10^{19}.

Și dacă eliminăm acum restricția de 100 de gene și permitem oricărei combinații de interacțiuni genetice să genereze o funcție. Atunci obținem 2 x 10^{72403} (Feytmans et al. 2005). Acesta este un număr cu peste 70 000 de cifre. Ar fi nevoie de aproximativ 30 din paginile acestei cărți doar pentru a scrie numărul.

Aceste numere sunt atât de mari încât nu ar exista suficient material în întregul univers pentru ca natura să fi încercat toate interacțiunile posibile, chiar și pe parcursul perioadei lungi de miliarde de ani a procesului evolutiv. Având în vedere enormitatea lor și imposibilitatea lor fizică, acestea nu au nicio semnificație fizică realistă. Acestea nu sunt doar limite superioare, ci depășesc cu mult orice limite superioare posibile. Această procedură ipotetică este complet imposibilă.

Și aici este problema. Multe scrieri populare contemporane despre genetică presupun că ar trebui să fie posibilă reconstruirea sistemelor vii de jos în sus, începând cu codul ADN brut. Și acesta este exact tipul de procedură pe care tocmai am văzut-o ca fiind complet nepracticabilă. În mod clar, trebuie mai întâi să restrângem opțiunile. Și există un singur mod de a face acest lucru: trebuie să observăm cum natura însăși a restrâns opțiunile.

Este clar că natura a avut mult mai multe posibilități teoretice decât se manifestă efectiv în speciile existente. Și, la urma urmei, asta este ceea ce ar trebui să ne așteptăm. Nu este deloc rezonabil să presupunem că o anumită proteină ar trebui să fie capabilă să interacționeze cu toate celelalte proteine (precum și cu toți metaboliții și moleculele de semnalizare din celulă). Chimia interacțiunii proteină-proteină va impune limite aici. Diferitele proteine joacă diferite tipuri de roluri. Unele sunt *hub*-uri; ele ocupă poziții centrale în cadrul rețelelor. Altele sunt relativ nereactive, ocupând poziții periferice.

Locația este, de asemenea, un factor limitativ major. În celule și organe există multe compartimente; fiecare este relativ izolat de celelalte. Prin urmare, trebuie să luăm în considerare ce proteine se găsesc în ce compartimente. Apoi, locul în care se află fiecare proteină în cadrul compartimentului este, de asemenea, important. Unele se află în membrane sau organite și pot reacționa doar cu molecule care au acces la spațiile din jurul lor.

Pe această bază, putem obține o imagine mult mai clară. Unele studii au fost deja realizate. Unul se concentrează asupra bacteriei *E. coli*. Acesta estimează numărul total de rețele posibile în cadrul metabolismului acestui organism la aproximativ 4,4 x 10^{21}. În comparație, numărul circuitelor care sunt utilizate efectiv pare să fie foarte mic - aproximativ o jumătate de milion. În acest caz, deci, se pare că există de 10^{16} ori mai multe circuite posibile decât circuite utilizate efectiv (Stelling et al. 2002).

Prin urmare, doar o mică parte din modurile în care genele ar putea fi teoretic „exprimate" se vor întâmpla vreodată în practică. De fapt, este vorba de o proporție chiar mai mică decât am stabilit până acum, deoarece numărul de posibilități este mai mare.

Calculele noastre de până acum se bazează pe faptul că fiecare genă este o singură entitate fixă. În realitate, sunt disponibile multe forme echivalente diferite (numite *izorame*) ale fiecărei gene. Acest lucru va crește și mai mult combinațiile potențiale. Apoi există variantele de îmbinare: majoritatea genelor au mai mult de un *exon*, astfel încât există cel puțin trei variante posibile de îmbinare. Apoi, există procesele care au loc după ce informația este citită din ADN: reglementarea post-transcripțională, în jargonul popular.

Am întâlnit deja gena *Dscam* la musca de fructe *Drosophila melanqgaster.* S-a demonstrat că aceasta are până la 115 *exoni*, cu 38 000 de produse proteice presupuse, dintre care unele își

schimbă nivelul de expresie între naștere și vârsta adultă (Celotto și Graveley 2001). Acesta poate fi, de asemenea, responsabil pentru sistemul imunitar extins al insectelor (Watson et al. 2005).

O altă concluzie importantă este că numărul total de funcții posibile crește mult mai rapid decât numărul total de gene. Comparați, de exemplu, 500 de gene cu 5000. La 100 de gene pe funcție, avem mai mult de 1 x 10^{100} funcții posibile pentru 500 de gene și peste 1 x 10^{200} pentru 5000 de gene. Astfel, creșterea numărului de gene cu un ordin de mărime duce la multiplicarea combinațiilor disponibile cu un factor suplimentar de 10^{100}. Așadar, o creștere de un ordin de mărime a numărului de gene generează 100 de ordine de mărime a funcțiilor potențiale. Prin urmare, dependența funcțiilor potențiale de numărul de gene este foarte neliniară.

Semnificația acestui rezultat devine și mai clară atunci când comparăm genomuri de dimensiuni similare sau cu secvențe foarte asemănătoare. Luați în considerare, de exemplu, efectul adăugării unei gene la un genom de 30 000 de gene. Numărul de noi funcții potențiale posibile este de aproximativ 10^{287}. Invers, dacă o funcție necesită doar o genă în plus, atunci numărul de combinații posibile nou create ar fi de aproximativ 10^{292} (Feytmans et at. 2005). Aceste numere sunt atât de inimaginabil de mari încât putem inversa întrebarea obișnuită care se pune atunci când sunt comparate genomuri foarte asemănătoare. Întrebarea nu ar trebui să fie „*Cum este posibil ca această diferență foarte mică să codifice toate diferențele funcționale dintre specii sau complexitatea crescută?*”, ci mai degrabă „*Câte dintre aceste diferențe potențiale imens de mari folosește de fapt natura și cum sunt ele alese?*”

O orgă cu 30 000 de tuburi

În capitolul 1, am propus că genomul nu este deloc ca un program care „determină” viața. Acesta seamănă mai degrabă cu un CD, o bază de date digitală care stochează informații pentru a permite reproducerea unui lucru.

În acest capitol ne-am întrebat ce să facem cu faptul că genomul uman include aproximativ 30 000 de gene. Ar trebui să fim surprinși că sunt atât de puține? Nu ar trebui mai degrabă să fim uimiți de gama imensă de posibilități funcționale pe care un astfel de genom le poate susține?

O analogie muzicală poate fi utilă aici. Genomul este ca o orgă imensă cu 30 000 de tuburi. Organele cu țevi au fost dezvoltate pentru a permite redarea muzicii impresionante pentru care sunt atât de renumite. Cu cât orga este mai mare, cu atât are mai multe țevi și cu atât mai largă este gama de tonuri, tonalități și alte efecte muzicale pe care le poate produce. Muzica este o activitate integrată a orgii. Ea nu este doar o serie de note. Dar muzica nu este ea însăși creată de orgă. Orga nu este un program care scrie, de exemplu, fugile lui Bach. Bach a făcut asta. Și este nevoie de un organist desăvârșit pentru a face orga să cânte.

Din fericită coincidență, 30 000 este aproximativ numărul de tuburi din cele mai mari orgi ale lumii.[6] Chiar și orgi mult mai mici, precum cele din majoritatea catedralelor, permit redarea unei game vaste de muzică. Una din cele 30 000 de țevi poate, cu siguranță, să permită interpretarea întregii muzici a vieții.

Dacă există o orgă și niște muzică, cine este interpretul și cine a fost compozitorul? Și există un dirijor?

Acestea sunt întrebări pentru capitolele următoare.

6 Recordul este deținut în comun de două orgi din SUA. Orga Wanamaker din magazinul Lord and Taylor din Philadelphia are 28 482 de tuburi și 396 de registre. A fost construită de atelierul de orgi Wanamaker între 1914 și 1917. Orga Convention Hall din Atlantic City are 33 114 tuburi și 337 de registre. Ambele sunt aproximativ de mărimea genomului uman, având în vedere o eroare probabilă de ±10% în estimarea numărului de gene. Cea mai mare orgă cu tuburi din Regatul Unit este cea din Royal Albert Hall, cu 9999 de tuburi, ceea ce este similar cu numărul de tuburi din Casa Operei din Sydney. Catedrala Notre Dame din Paris are aproximativ 8000 de tuburi.



Punctajul: este consemnat?

Cred cu tărie că unitatea fundamentală, nivelul corect de abstractizare, este celula și nu genomul.
Sydney Brenner,
prelegere la Universitatea Columbia, 2003

Este genomul „cartea vieții”?

Am văzut că genomul uman este o vastă bază de date de informații, 3 miliarde de perechi de baze, care alcătuiesc 20 - 30 000 de gene. Fiecare dintre acestea este utilizată pentru a codifica secvența de aminoacizi a unei anumite proteine sau a unui set de proteine. Secvența și structura completă a proteinelor este denumită uneori *proteom*. Așadar, cum sunt utilizate informațiile din genom pentru a crea proteomul? Aceasta este o întrebare destul de dificilă.

În primul rând, trebuie să identificăm toate genele, ceea ce suntem din ce în ce mai aproape de a face, cel puțin în sensul identificării părților din codul ADN care corespund genelor. Totuși, aceasta nu înseamnă că știm ce face fiecare genă, care este funcționalitatea sa.

În al doilea rând, știm acum că există mult mai multe proteine decât gene. Așadar, ce determină care proteină este produsă și când? Un fel de control prin *feedback*, evident - dar, ce fel? Există o interacțiune complexă între gene și mediul lor - atât mediul celular, cât și mediul mai larg al organismelor în care acestea există. Organismele, la rândul lor, interacționează cu mediul lor, iar acest lucru va avea, de asemenea, un impact asupra expresiei genelor. În mod clar, viziunea simplistă conform căreia genele „dictează” organismul și funcțiile acestuia este pur și simplu stupidă. Ea evită adevărata provocare cu care ne confruntăm aici, și anume înțelegerea proceselor de control care determină ce proteine sunt produse („exprimate”) și în ce măsură.

În al treilea rând, secvențele de aminoacizi sunt revelatoare, dar nu explică tot ceea ce trebuie să știm. Putem ști multe despre o proteină din punct de vedere al aminoacizilor săi și totuși să ne chinuim să ne dăm seama ce structură tridimensională va forma și ce funcție chimică va îndeplini.

La început, cercetătorii genomului uman au crezut că există mult mai multe gene decât cele pe care le-am găsit de fapt. Primele estimări erau de ordinul a 150 000, în timp ce în prezent avem în vedere între 25 000 și 30 000. Această descoperire sporește dificultatea noastră. Aceasta înseamnă că fiecare genă trebuie să fie implicată în foarte multe funcții biologice diferite. Într-adevăr, o astfel de funcționalitate multiplă este probabil universală.

Acestea sunt provocări formidabile. Cu toate acestea, ele pălesc în insignifianță atunci când luăm în considerare complexitatea următoarei etape. Acesta este momentul în care trebuie să încercăm să înțelegem interacțiunile proteinelor. Cum interacționează zecile de mii de proteine diferite? Cum generează sau cel puțin cum contribuie la ceea ce se întâmplă („funcționalitate”) la toate nivelurile organismului, de la celule la organe și sisteme biologice mai largi? Aceasta este sarcina analizei cantitative a funcției fiziologice, care, în ansamblul său, este uneori numită în prezent **fiziom**.

În mod evident, procesul de construire de la informațiile din genom la sistemele vii pe care contribuie la susținerea acestora este extrem de complex. Vor exista multe etape pe parcursul deslușirii acesteia. Modelarea matematică a sistemelor fiziologice, combinată cu noul domeniu al bioinformaticii, va juca un rol din ce în ce mai important aici, după cum voi arăta în capitolele următoare.

Din punctul de vedere al biologiei sistemelor, genomul nu este inteligibil ca o „carte a vieții” până când nu este „citit” prin „traducerea” sa în funcție fiziologică. Argumentul meu este că această funcționalitate nu se află la nivelul genelor. Nu se poate pentru că, vorbind strict, genele sunt „oarbe” la ceea ce fac, la fel ca proteinele și structurile superioare precum celulele, țesuturile și organele.

La acestea doresc să mai adaug acum două puncte importante. Proteinele nu sunt singurele molecule din sistemele biologice care determină funcția. Funcția depinde, de asemenea, de proprietățile apei, ale lipidelor și ale multor alte molecule care nu sunt codificate de gene.

În plus, o mare parte din ceea ce fac produsele lor, proteinele, nu depinde de instrucțiunile din gene. Acestea depind de chimia puțin înțeleasă a sistemelor complexe care se autoasamblează. Este ca și cum genele ar specifica componentele unui computer, dar nu și modul în care acestea ar trebui asamblate. Ele fac acest lucru prin ceea ce este natural pentru ele din punct de vedere chimic. Unii oameni prezic că acesta este și modul în care vom construi calculatoare în viitor, în special ceea ce se numește calculatoare moleculare.

Prin urmare, dacă genomul este „cartea vieții”, este o carte cu lacune enorme, pe care natura le ia de la sine, deoarece nu a trebuit niciodată să găsească o modalitate de a codifica astfel de fenomene naturale. Nu există gene pentru proprietățile apei sau pentru lipidele grase care formează membranele celulare. Mai rău, după cum vom vedea în capitolele următoare, nu există gene care să codifice în mod specific interacțiunile. Toate aceste „informații lipsă” sunt implicite în proprietățile mediului în care operează genele. Apa, de exemplu, este o substanță minunată care se comportă în multe moduri remarcabile și complexe, iar modul în care organismele vii se dezvoltă și funcționează este condiționat de toate caracteristicile acestui material-cheie și le reflectă.

Același lucru este valabil și pentru lipide. Acestea sunt grăsimile din lumea celulară - ele nu se dizolvă în apă. Un tip, fosfolipidele, este o componentă majoră a membranelor plantelor și animalelor. Dacă ne întrebăm cum reușește un organism să crească, unul dintre răspunsuri este: pentru că lipidele se comportă așa cum o fac.

În plus, acest mediu determină în mod esențial ce gene sunt exprimate și în ce măsură. Trecerea informației nu este pur și simplu unidirecțională, de la gene la funcții. Există o interacțiune bidirecțională.

Omleta de bistro francez

A fost odată un mic *bistro* de familie în afara Parisului. Acesta dobândise o reputație pentru ușurința, aroma și delicatețea omletelor sale. Un grup de cunoscători redactau un compendiu al bucătăriei franceze. Ei au decis că este esențial să includă o rețetă pentru aceste omlete celebre.

Mama casei a fost foarte amabilă. Ea le-a dat o rețetă detaliată a ingredientelor și ordinea și modul în care acestea erau amestecate pe măsură ce omleta era preparată. A existat un singur impediment. Când bucătarii parizieni au încercat, au obținut un rezultat diferit. Au găsit arome delicioase, dar omletele lor erau lipsite de lejeritatea pe care o obținea micul *bistro* familial.

Frustrați, au experimentat. Au interpretat rețeta în diverse moduri. Au încercat diferite forme de tigaie pentru omlete. În cele din urmă, au decis că trebuie să existe un truc. Mama nu-și dezvăluise cu siguranță toate secretele!

Așa că au plecat la *bistro*. Acolo, au aflat că mama a murit. Fiica ei gătește acum omletele.

Cu toate acestea, omletele ei sunt la fel de bune ca cele ale mamei sale. Așa că îi arată rețeta mamei și o întreabă dacă este corectă. Ea o citește cu atenție. Da, spune ea, este o minune de precizie, până la ultimul miligram de ingredient. Este exact ceea ce face ea însăși. *„Nu lipsește*

nimic?”, întreabă ei. „*Bineînțeles că nu*”, răspunde ea, «*mama a notat totul*». De fapt, spune ea, mama ei i-a scris exact la fel. Ea urmează exact aceeași rețetă pe care ei încercau să o urmeze.

Ei o întreabă, firește, dacă pot privi cum se prepară omleta. Bineînțeles, spune ea. Nu este nimic de ascuns. Așa că ei privesc cu atenție pentru a încerca să detecteze cea mai mică diferență între rețeta scrisă și ceea ce face ea. Și sunt uimiți de ceea ce văd. Chiar la începutul preparării, ea separă albușurile de gălbenușuri. Amestecă aromele în gălbenușuri și introduce albușurile bătute abia la sfârșit, chiar înainte de gătire.

Ei o mustră. Ea și mama ei, spun ei, au furnizat informații inexacte. Cum ar putea cineva să nu dezvăluie acest fapt crucial într-o astfel de rețetă? Fiica este ofensată. Îi ia la întrebări pentru „*prostia*” și „*aroganța*” lor. Indignată, se uită la demnitarii adunați și îi întreabă, cu toată nevinovăția: „*Cum credeți că se prepară o omletă!?*”

În mod similar, natura nu a codificat ceea ce este chimic natural pentru proteine. Nu are nevoie să o facă. Iar aceste informații au cel puțin la fel de multe pretenții de a fi „cartea vieții” ca și genomul. În plus, va fi mult mai dificil să aflăm această parte a poveștii decât să secvențiem genomul.

Așadar, pe scurt, părerea mea este că genomul seamănă cel mai mult cu un plictisitor cod de mașină pentru construcția jucătorilor cheie în jocul vieții: proteinele.

Este incomplet într-o privință majoră: cum se comportă chimic aceste proteine în celulele corpului, cum se pliază, se combină și interacționează. De asemenea, este complet lipsită de funcționalitate. Nici măcar nu ne spune dacă o anumită genă joacă un rol în una, două, trei, o duzină sau o sută de funcții. Și, în cele din urmă, se bazează în mod repetat pe capacitatea Mamei Natură de a ști „cum să facă omlete”.

Ambiguitatea limbajului

O modalitate de apărare a punctului de vedere al „cărții vieții” împotriva criticilor mele este aceea de a spune că toate cărțile sunt astfel într-o anumită măsură. Toate limbile funcționează într-un context de cunoștințe implicite pe care limba însăși nu trebuie să le expliciteze. Desigur, acest lucru este adevărat. Un mod de a vedea acest lucru este de a observa că limbile diferă în ceea ce iau de la sine înțeles.

Unele limbi nu folosesc în mod normal pluralul, de exemplu, deși este la fel de evident că utilizatorii acestor limbi - printre care se numără chineza, japoneza, coreeana, limbile polineziene, maori - au conceptul de plural și știu când există mai multe variante ale lucrului la care se face referire.

Există nenumărate exemple de cuvinte, chiar dacă sunt foarte asemănătoare în limbi diferite, care funcționează diferit doar din cauza contextului cultural în care sunt utilizate.

A numi o franțuzoaică, în franceză, „*séduisante*” înseamnă a-i face un compliment deosebit. A numi o englezoaică „*seductive*” ar putea fi extrem de periculos. Dar a evita diferența culturală prin traducerea „*séduisante*” prin „*frumoasă*”, „*atrăgătoare*” etc. înseamnă a elimina tocmai frisoanele sexuale pe care limba franceză le intenționează. De asemenea, se pune întrebarea care este contextul cultural al cuvântului „*sex*” în cele două limbi.

Dacă astfel de diferențe pot fi atât de mari între două limbi europene, ele pot deveni mari goluri de neînțelegere între limbi foarte îndepărtate. Primii vizitatori japonezi în Europa, în jurul anului 1900, au fost nevoiți să se refere la oameni care se „lingeau” (*nameru*) reciproc sau la „buze care se unesc” (*seppun*) pentru a descrie ceea ce vedeau, deoarece erau uimiți să vadă oameni care se sărutau ca o formă de salut public.[7]

---

7 Japoneza modernă are un verb, *kisu-sum*, care împrumută din engleză „*kiss*”. Neînțelegerile au apărut în ambele sensuri. Unii occidentali au crezut chiar că japonezii nu se sărutau niciodată între ei. Există probleme legate de explorarea cadrelor conceptuale pentru cuvintele „dragoste” și „sex” în cele două limbi. Înainte de globalizarea culturală din secolul al XX-lea, o persoană din Asia de Est nici nu ar visa să folosească o propoziție precum „te iubesc” (Downer 2003).

Deci, da, este clar că acest tip de cunoaștere „implicită” este o caracteristică ireductibilă a tuturor limbilor. Niciuna nu este sau nu poate fi neutră în ceea ce privește cultura, deoarece ele însele sunt creaturi ale acestei culturi. Dar relația dintre o limbă și cultura sa nu este ca relația dintre genom și natură. Un mod de a vedea diferența este să ne întrebăm ce încearcă limba să facă.

Limbile umane urmăresc să descrie lumea așa cum este (sau, mai degrabă, așa cum este ea văzută de vorbitori). Scopul fiecărei limbi este de a încerca să evite ambiguitatea. Există chiar și o disciplină, numită filosofie, care - lucrând așa cum trebuie în cadrul constrângerilor unei anumite limbi - încearcă să facă un pas înapoi și să vadă dincolo de limitele culturii, să pună sub semnul întrebării aceste limite, limitele sensului (pentru a-l imita pe Kant) și ale semnificației.

În schimb, limbajul genomic nu are nimic de genul acesta ca scop. Desigur, strict vorbind, nu trebuie să aibă nimic ca scop - genele și procesele evolutive sunt oarbe (la fel sunt și celulele și organele, dar vom reveni asupra lor în capitolele următoare) - dar dacă urmăm această linie, atunci, cu și mai multă siguranță, genomul nu este o carte. Pentru a continua analogia cu cartea, trebuie cel puțin să ne întrebăm despre ce s-ar putea spune că este o carte. Așadar, este vorba despre „viață”?

Ei bine, aș spune că nu, nu chiar. În mod esențial, ea nu descrie funcționalitatea. Codul genei XYZ nu precizează că XYZ este secvența unei proteine care permite sinapselor din creier să funcționeze, testiculelor să producă spermă, celulelor pancreatice să secrete insulină etc., etc. Este ca și cum ți-ai imagina o carte în care nu scrie că X este regele, Y arhiepiscopul, Z răufăcătorul etc. Dar, mai rău decât atât, citind „cartea” nici măcar nu știm care ar putea fi relația dintre un rege și un arhiepiscop. Aceste interacțiuni cruciale sunt în afara domeniului de aplicare a ceea ce specifică limbajul genelor.

Întoarcerea Silmanilor

Așadar, să facem un experiment de gândire.

Silmanii, vă amintiți, sunt o specie inteligentă care a evoluat într-o lume în care siliciul are funcțiile carbonului. Ei avansează până la punctul de a călători rapid în spațiu și găsesc planeta Pământ. Dar, ei au o problemă serioasă. Ei nu pot trăi pe Pământ. Mediul terestru este teribil de ostil silimanilor ca formă de viață. În plus, nu pot aduce oameni sau alte creaturi terestre în navele lor spațiale, deoarece mediul de care au nevoie pentru a trăi este la fel de ostil formelor de viață terestre.

Dar ei știu din propria lor evoluție că trebuie să existe un echivalent obositor al codului Silman, trebuie să existe un cod al vieții terestre. De asemenea, și-au dat seama că, în cazul lor, acesta este imprimat în secvențe chimice care sunt inerte. Moleculele lor de cod nu respiră, nu au nevoie de **siligen** (echivalentul oxigenului pentru ele) etc., etc.

Prin urmare, ei consideră că ar putea trimite la suprafața planetei roboți care vor extrage codul vieții terestre. Bine, să îi spunem ADN. Spre marea lor satisfacție, ei descoperă că presupunerea lor a fost corectă. Ei descoperă că acest ADN este, de asemenea, inert din punct de vedere chimic. Poate fi luat în navele lor spațiale și poate fi supus analizei, astfel încât secvențele să poată fi citite. Se apucă imediat de treabă. În curând, au citit ADN-ul complet al unui om.

Să le dăm, de asemenea, intuiția că această secvență moleculară „inertă” codifică pentru o altă secvență, cea a proteinelor, și că acestea sunt foarte reactive. Astfel, după ce și-au dat seama ce înseamnă codul (care secvență ADN corespunde cărui aminoacid), ei se apucă să determine toate proteinele - toate cele 100 000 sau mai multe - care intră în alcătuirea unui om.

Dar apoi s-au blocat. La urma urmei, lumea lor este o lume a siliciului. Ei nu au apă. Nu au lipide. Dar, prin analogie cu propria lor lume, ei presupun că trebuie să existe astfel de lucruri. Ei încearcă să găsească în codul ADN orice indiciu despre ce ar putea fi aceste substanțe. Spre marea lor frustrare, au constatat că nu există nimic. Tot ceea ce face codul ADN este să specifice un tip de moleculă, proteinele.[8] Nu există nicio altă informație. Ce plictiseală!

---

8 Această simplificare nu este în întregime adevărată. O parte din ADN codifică molecule de ARN care nu codifică proteine. Aceste molecule de ARN, împreună cu diferite proteine, formează mașinăria celulară, numită ribozomi, care leagă aminoacizii pentru a forma proteine. Am ignorat această complicație deoarece tot ADN-ul este

Ei decid că viața terestră trebuie să fie un lucru foarte ciudat: doar zeci de mii de proteine aruncate împreună. Poate că oamenii sunt un fel de supă! Poate că viața terestră este extrem de primitivă. Gâfâind și întinzându-se, se pregătesc să călătorească în timp până la următoarea planetă locuită.

Apoi, unul dintre ei are o idee. *„Hei, stați puțin*”, spune el. »*Ai putea spune că suntem „doar” o grămadă de secvențe de siliciu. Dar noi știm că nu suntem așa: că gândim, ne reproducem etc., etc. Evident, viața este mai mult decât secvențe moleculare*».

„Ceea ce ar trebui să facem este să trimitem un alt robot cu o capsulă izolată cu grijă în care va pune toate aceste lucruri ciudate (de exemplu, apă, aer, lipide etc.) despre care știm că se află acolo jos. Să le aducem pe toate în capsulă și să vedem ce se întâmplă atunci când lăsăm ADN-ul să își facă treaba în acest mediu”. Așa au făcut. Apoi, urmăresc ce se întâmplă. Cu incredulitate, ei observă cum celulele se formează, apoi se divid în embrionul timpuriu, care trece apoi prin toate transformările sale minunate până când, nouă luni mai târziu, apare un om.

Bine, simplificăm foarte mult aici. Ei doar se clonează - și nu există mamă, nu există uter. Acesta este un copil în eprubetă, în cel mai deplin sens al termenului. Chiar și așa, trebuie să presupunem că au prelevat cel puțin o celulă pentru a asigura mediul în care ADN-ul nuclear poate funcționa. Totuși, acestea sunt detalii. Ideea poveștii rămâne. Cum, ne putem întreba, reacționează Silmanii la acest rezultat experimental remarcabil? Probabil că, la fel ca bucătarii parizieni, se simt înșelați. „Rețeta” nu specifică toate acestea. Se întâmplă pur și simplu!

O omletă!

Ideea este următoarea. Mult mai mult decât genomul este implicat în dezvoltarea unui organism. Dacă există o partitură pentru muzica vieții, aceasta nu este genomul, sau cel puțin nu numai acesta. ADN-ul nu acționează niciodată în afara contextului unei celule. Și fiecare dintre noi moștenim mult mai mult decât ADN-ul nostru. Moștenim ovulul de la mama noastră cu toată mașinăria sa, inclusiv mitocondriile, ribozomii și alte componente citoplasmatice, cum ar fi proteinele care intră în nucleu pentru a iniția transcrierea ADN-ului. Aceste proteine sunt, cel puțin inițial, cele codificate de genele mamei. După cum spunea Brenner, „*nivelul corect de abstractizare este celula și nu genomul*”.

De asemenea (o simplă bagatelă, îmi permit), moștenim lumea. Chimia specifică a apei, a lipidelor și a multor alte molecule a căror formă și proprietăți nu sunt codificate de ADN - toate acestea sunt date. Și totuși, dogma biologică centrală a vremurilor noastre este că moștenirea se face exclusiv prin ADN! Cum de s-a impus atât de puternic această noțiune remarcabilă? Care sunt implicațiile desprinderii de ea? Acestea sunt întrebări pe care trebuie să le abordăm.

---

mai întâi codificat în ARN, dintre care o parte este apoi utilizată de ribozomi ca șablon pentru producerea proteinelor.



Dirijorul: Cauzalitatea descendentă

Organismele nu sunt pur și simplu fabricate în conformitate cu un set de instrucțiuni.
Nu există o modalitate ușoară de a separa instrucțiunile
de procesul de realizare a acestora, de a distinge planul de execuție.
Coen 1999

Cum este interpretat genomul?

Cine cântă la orga cu 30 000 de tuburi? Există un organist? Ce fel de organist ar putea fi?

Organistul lucrează dintr-o perspectivă foarte diferită de cea a tuburilor individuale ale orgii sale. Deși în orga reală tuburile se află adesea fizic deasupra instrumentistului, metaforic vorbind, el supraveghează clapele și pedalele de sus, văzând modele și forme muzicale pe care le impune instrumentului să le urmeze. A cânta o piesă la orgă înseamnă a apela simultan la multe tuburi. Într-o piesă complexă, majoritatea tuburilor pot intra în joc la un moment dat. Organistul trebuie să determine acest aparat masiv să își exprime potențialul într-un mod ordonat. Aceste modele ordonate reprezintă o fracțiune foarte mică din toate modelele posibile care ar putea fi interpretate, marea majoritate a acestora fiind cacofonice.

Există asemănări clare cu modul în care este utilizat genomul. Pentru a forma o funcție fiziologică de nivel înalt, cum ar fi bătăile inimii sau funcția neuronală, un număr mare de gene sunt exprimate simultan. Foarte probabil, până la o treime din genom, 10 000 de gene, pot fi exprimate într-un organ precum creierul. Un număr similar poate fi implicat în alte organe și sisteme, cum ar fi inima și ficatul. Cu „doar" 20-30 000 de gene, acest lucru poate părea problematic.

Cu toate acestea, nu rămânem fără gene, deoarece multe sunt reutilizate pentru a fi exprimate în mai mult de un organ și sistem. Multe gene sunt exprimate în toate organele și sistemele corpului. Modelul de expresie, și nu genele individuale, este cel care definește ce fel de organ sau sistem este format.

Toate genele din genom sunt prezente în nucleul fiecărei celule din organism, dar multe sunt dezactivate, implicând grupuri diferite în organe diferite, și chiar și cele care sunt activate prezintă variații mari în cantitățile de proteine formate în funcție de organul sau tipul de celulă în care se află. De-a lungul vieții, aceste modele de expresie a genelor din organe și sisteme se modifică, de asemenea. Embrionul, bebelușul, copilul în creștere, tânărul atletic, părintele ocupat și bunicul în vârstă prezintă toate modele de expresie semnificativ diferite.

Muzica vieții este o simfonie. Are multe mișcări diferite. Unele melodii găsesc ecouri în mai multe, dar mișcările sunt totuși distincte.

Este genomul un program?

Vă amintiți diagrama simplă din capitolul 1 (Fig. 1) care arată viziunea reducționistă, de jos în sus, asupra vieții? În această viziune, genomul dictează tuturor celorlalte niveluri. Acest lucru funcționează în anumite contexte limitate, desigur. Dar face dificilă înțelegerea întregii complexități pe care o vedem acum.

Într-o perspectivă pur ascendentă, genomul este văzut ca dictând tuturor celorlalte niveluri. Unii oameni se referă de fapt la genom ca la rețeta vieții, ca și cum ar fi un set de instrucțiuni care face ca totul să se întâmple în ordinea corectă. Din acest punct de vedere, trebuie să existe o

reprezentare a formelor posibile ale organismului în genomul său. Această reprezentare poate fi dificil de citit, dar se crede că există, codificată într-un program care se desfășoară lent.

Într-un fel, aceasta nu este atât o interpretare a datelor biologice, cât reflectarea unor ipoteze preexistente cu privire la modul în care lucrurile ar trebui să fie în general. Aceste presupuneri au o istorie, în știința biologică ca și în alte domenii. Astfel, biologii anteriori și-au imaginat că celulele germinale trebuie să conțină versiuni în miniatură ale organismului adult. Faptul că programul este o hartă reală (un organism în miniatură) sau o versiune codificată a acestei hărți care trebuie interpretată nu schimbă ideea de bază. Din acest punct de vedere, tot ceea ce apare trebuie să fi fost bine definit în prealabil într-o formă minimă.

Desigur, persoanele care gândesc în acest fel admit și faptul că mediul exercită o influență. Dar această influență este văzută în esență ca o ajustare a unui proces care este în primul rând inerent în structura genetică a organismului individual. Acest mod de gândire conduce la unele rezultate ciudate. Oamenii încearcă să atribuie diferite fracțiuni de influență naturii și nutriției. Dacă genele ar putea fi considerate responsabile pentru, să zicem, 60% sau chiar 90% din ceea ce suntem și facem, atunci, se crede, am putea spune că avem un organism care este în mare parte determinat genetic. Oh, da?

Desigur, este adevărat că comportamentul unui păianjen sau al unei furnici, de exemplu, prezintă mult mai puțină variabilitate decât cel al unei maimuțe sau al unui om. Deci am putea spune că este mult mai fixat genetic. Dar asta înseamnă că există o scară liniară a rezultatelor, pe care o putem aranja într-un interval de la 0% la 100%? Cu siguranță că nu! Fără gene nu am fi nimic. Dar este la fel de adevărat să spunem că și doar cu gene nu am fi nimic.[9]

În plus, interacțiunile dintre produsele genetice și proteine, pe măsură ce acestea formează rețele biochimice, sunt extrem de neliniare. Prin urmare, este greu de înțeles cum am putea interpreta orice număr global pe o scară liniară. Nu avem de-a face cu interacțiuni în care 2 + 2 trebuie să facă întotdeauna 4. Aici, 2 + 2 poate nu numai să facă 5, ci poate la fel de bine să facă 105!

Nici nu putem evita această dificultate folosind scale multidimensionale, una pentru înălțime, alta pentru greutate, alta pentru IQ, culoarea pielii, pilozitate, sexualitate etc. Cei care gândesc astfel seamănă cu împăratul din poveste. Ei gândesc în termeni liniari. Evident, aceasta este o greșeală. Dar pare inevitabilă odată ce o persoană aderă la cadrul explicativ de bază al reducționismului. Este ceva profund greșit aici. Nu este doar o problemă legată de faptul că uneori numerele sunt greșite. Trebuie să ne gândim foarte atent la această idee că genomul poate fi considerat într-un fel echivalent cu un program de calculator.

Ar avea sens ca genomul să joace în organismul viu un rol asemănător cu cel al unui program într-un computer? Asta ar trebui să facă natura pentru a obține rezultatele pe care le vedem? Nu ar fi mai ușor pentru natură să lucreze ca un compozitor muzical: să adune pur și simplu suficiente informații pentru a permite unui muzician competent să recreeze și să interpreteze piesa. Și să ia restul ca atare. Acest lucru ar reduce foarte mult volumul de date care trebuie transmise de la o generație la alta. Nu ar mai fi nevoie de o hartă completă a organismului, la fel cum o partitură muzicală nu este o hartă completă în miniatură a muzicii în sine. Tot ceea ce este necesar este o bază de date suficientă, în mediul potrivit, pentru a declanșa ceea ce este necesar.

Desigur, această abordare ar funcționa numai dacă jucătorul genomului ar fi suficient de competent. Așadar, cum se descurcă acest jucător, instalația de citire a genomului celular? Mai mult decât adecvat! La urma urmei, genele în sine sunt moarte. Numai într-un ovul fertilizat, cu toate proteinele, lipidele și alte mecanisme celulare moștenite de la mamă, poate începe procesul de citire a genomului pentru a iniția dezvoltarea. Cel puțin 100 de proteine diferite sunt implicate în acest mecanism, fără de care genomul nu ar exprima nimic. Așadar, chiar de la începutul vieții unui nou organism se întâmplă mai multe decât se visează în modelul de jos în sus al reducționistului.

9 Există un sens limitat în care astfel de procente pot fi semnificative, și anume că ne putem întreba în mod rezonabil cât de mult din variația unei caracteristici sau a unui comportament poate fi atribuită variației genetice a populației. Aceasta este ceea ce încearcă să măsoare majoritatea acestor tipuri de studii. Prin urmare, critica mea îi vizează pe cei care trec de la măsurarea variației la concluzii privind gradul de determinism genetic.

Nivelurile superioare (conform Fig. 1) declanșează și influențează acțiunile de la nivelurile inferioare. Putem numi acest lucru „*cauzalitate descendentă*”. Acesta este modul în care funcționează mașinăria proteică și celulară pentru a stimula și controla transcripția și toate modificările post-transcripționale. Aceasta este ceea ce „joacă” genele.

Orice sistem biologic bine reglementat trebuie să implice controale de feedback. Prin urmare, este evident că expresia unei gene (în jargonul destul de înșelător) va implica niveluri de activitate care sunt determinate de sistem ca întreg. Acest lucru este atât de evident încât este cu adevărat extraordinar că este nevoie să fie subliniat în mod repetat.

Chiar de la începutul vieții unui nou organism, există o „cauzalitate descendentă” care implică nivelurile superioare din Fig. 1 care declanșează și influențează acțiunile de la nivelurile inferioare. De fapt, contrar părerii conform căreia începem viața ca un mănunchi de gene moștenite de la părinții noștri și separate de aceștia, începem viața supuși influențelor exercitate asupra genelor noastre de către mediu, inclusiv sistemul complet al mamei.

Controlul expresiei genelor

Să ne uităm la un exemplu de cauzalitate descendentă. Nervii și mușchii din organism funcționează prin transmiterea de semnale electrice. Ca toate celulele, o celulă nervoasă sau musculară este închisă într-o membrană. În orice moment, există un anumit potențial electric la nivelul acestei membrane. Pentru ca nervul sau mușchiul să funcționeze, este necesar ca acel potențial să se schimbe. Pentru a declanșa o astfel de schimbare, trebuie transmisă o sarcină electrică prin membrană. Această sarcină ia o formă fizică - ioni. Ionii sunt molecule sau fragmente de molecule care transportă un curent electric. Astfel, un flux de ioni transmite o sarcină electrică. Un astfel de flux trebuie să treacă printr-un fel de canal. Acesta ia forma unei molecule proteice. Pentru fiecare astfel de moleculă proteică, există cel puțin o genă care o codifică.

Unul dintre ionii implicați în acest tip de proces este ionul de sodiu, sarcina pozitivă formată din sarea comună, clorura de sodiu. Prin urmare, proteinele corespunzătoare sunt denumite „canale de sodiu”. Viteza cu care se modifică potențialul printr-o membrană depinde de cantitatea de proteină existentă. Dacă sunt exprimate multe canale de sodiu, potențialul electric se poate modifica foarte rapid. Acest flux mare de curent determină apoi răspândirea rapidă a unui val de excitație de-a lungul nervului sau al fibrei musculare.

Acum, una dintre funcțiile unui nerv este de a transmite semnale foarte rapid. Așadar, ne-am putea aștepta ca mașinăria de transcriere să funcționeze astfel încât să exprime cât mai multe canale proteice posibil. Dar nu este așa.

Acum aproximativ 50 de ani, Alan Hodgkin a lucrat la ecuațiile propagării nervoase. El a descoperit că, da, dacă densitatea canalelor de sodiu dintr-un nerv crește, impulsul electric este condus mai rapid - dar numai până la un anumit punct. Odată atins acest punct, adăugarea mai multor proteine ale canalelor de sodiu duce de fapt la încetinirea transmisiei. Prin urmare, cel mai bun mod de a menține funcționarea nervului la cel mai bun nivel este de a menține o rată constantă de exprimare a canalelor de sodiu până la acest nivel optim, dar nu mai mult. De fapt, acest lucru este ceea ce se întâmplă în mod normal.

Atunci când sistemul începe să fie înfundat cu prea multe canale de sodiu, se exprimă mai puține. Așadar, ceva se întâmplă la nivelul superior al sistemului, ceea ce determină modificarea comportamentului la nivelul inferior al genei. Aceasta este ceea ce cercetătorii neuro numesc cuplaj electro-transcripțional. Este o formă de cauzalitate care operează de sus în jos, nu de jos în sus. Se aplică tuturor genelor care sunt exprimate în sistemul nervos.

Dacă se modifică frecvența cu care este excitat un nerv sau sunt utilizate sinapsele, nivelurile de exprimare a genelor se vor modifica. Celulele nervoase se răsfrâng asupra propriilor nuclee, iar această reacție controlează comportamentul genelor din nuclee (Deisseroth et al. 2003). Acesta este un proces permanent, continuu. Cântărețul de orgă nu încetează niciodată să cânte! Muzica vieții durează la fel de mult ca viața însăși.

Același lucru se întâmplă și în alte organe, cum ar fi inima. Acolo, procesul este denumit remodelare. Inima unui atlet sau, la cealaltă extremă, a unei persoane care suferă de insuficiență cardiacă, va prezenta modele de expresie genică diferite de cele ale unei persoane sănătoase. Ceea ce este surprinzător este faptul că această remodelare implică un număr foarte mare de gene. Nici o singură genă, nici măcar un număr mic de gene nu pot fi utilizate pentru a defini pe deplin o inimă atletică. Un număr mic de gene pot fi tratate ca *markeri*, în sensul că măsurarea lor singură poate fi suficientă pentru a ne spune cu ce fel de inimă avem de-a face, dar este ca și cum am spune că putem identifica o întreagă simfonie după primele măsuri de muzică. Primele patru note ne spun când va fi interpretată a cincea simfonie a lui Beethoven, dar simfonia în sine este mult mai mult decât primele patru note!

Cauzalitatea descendentă ia multe forme

O mamă transmite embrionului influențe adverse sau favorabile asupra nivelurilor sale de expresie genetică. Acestea pot determina, mulți ani mai târziu, eventualul model de sănătate și boală al adultului. Aceste influențe, denumite „efecte materne", se pot extinde chiar pe mai multe generații. Prin urmare, genomul singur nu este purtătorul tuturor informațiilor pe care o mamă le transmite urmașilor săi. Cu alte cuvinte, unele caracteristici dobândite pot fi moștenite și transmise timp de o generație sau două. Acest tip de moștenire nu face parte din teoria neodarwinistă. Dimpotrivă, este aproape de marele *tabu* care se numește „Lamarckism".[10] Strict vorbind, conform dogmelor biologice standard, astfel de înclinații nu pot fi.

În prezent, se depun numeroase eforturi pentru a explora astfel de efecte (Jablonka și Lamb 2005; Colvis et at. 2005; McMillen și Robinson 2005). Ne aflăm la începutul a ceea ce ar putea fi un proces lung și interesant de descoperire. Mediate prin intermediul mamei în diverse moduri și prin intermediul tatălui în linia germinală, aceste efecte sunt comparabile cu modul în care caracteristicile sunt induse unui individ în timpul dezvoltării (capitolul 7), dar cu diferența semnificativă de a fi transmise de-a lungul generațiilor. Selecția naturală poate acționa asupra lor, deoarece modelele de marcare a genelor induse de părinte și/sau de mediu ar putea fi selectate. Cu toate acestea, este mult prea devreme pentru a spune dacă o nouă formă de „lamarckism" așteaptă în culise să se strecoare din nou în gândirea biologică dominantă.

Unele dintre aceste efecte epigenetice pot fi transmise de-a lungul a cel puțin patru generații în cazul fertilității masculine la șobolani (Anway et al 2005). Cu toate acestea, am încercat în mod dogmatic să limităm natura la un singur mecanism de transmitere a caracteristicilor moștenite. Evident, ar trebui să fim mai precauți. ADN-ul nu ajunge la noi într-o formă „pură", nealterată. Acesta trebuie în mod necesar să fie moștenit împreună cu o celulă de ou completă. Astfel, orice efect de mediu sau matern care poate influența oul și/sau embrionul timpuriu poate, în principiu, să se imprime în genom sau chiar să fie transmis în paralel cu genomul.

Astfel, rețeaua gene-proteine implicată în dezvoltarea timpurie este „controlată" de proteinele materne (codificate de mai multe gene materne) care au intrat în ou (Coen 1999; Dover 2000).

Suntem deja familiarizați cu o formă comună de astfel de transmitere paralelă. Fabricile de energie din celule se numesc mitocondrii și se crede că acestea provin din organisme asemănătoare bacteriilor care au fost „capturate" de celule (sau am putea spune că au „invadat" celulele). Celulele și mitocondriile lor invadatoare au intrat apoi într-o cooperare reciproc avantajoasă. Reflectând această origine din forme de viață anterior independente, mitocondriile au propriul ADN. Prin urmare, există o moștenire a ADN-ului mitocondrial, care nu face parte din genomul nuclear. Este destul de plauzibil ca și alte părți ale mecanismelor proteice ale celulei oului să facă același lucru.

Astfel de efecte sunt deja stabilite la animalele inferioare. Modificările în expresia genelor pot fi transmise prin ou la *Daphnia*; iar la protozoarele ciliate, modelele de cili pot fi transmise independent de ADN (Maynard Smith 1998). Vom reveni la această problemă în capitolul 7.

---

10 Din motive pe care le voi explica în capitolul 7, folosesc „Lamarckism" între ghilimele. Acesta este cuvântul care a ajuns să fie folosit pentru acest fenomen, dar nu este corect din punct de vedere istoric.

Alte forme de cauzalitate descendentă

Cauzalitatea descendentă nu se limitează la efectele asupra expresiei genelor și la transmiterea influențelor prin celula de ou. Oricare dintre nivelurile superioare ale diagramei prezentate în fig. 1 poate influența activitatea la oricare dintre nivelurile inferioare. Celulele și organele corpului produc mulți mesageri diferiți care transmit aceste influențe. Acești mesageri sunt molecule mici. Pentru comunicarea pe distanțe lungi, mesagerii sunt trimiși prin fluxul sanguin și sunt denumiți hormoni. Pentru comunicarea pe distanțe scurte între celule adiacente, aceștia sunt denumiți transmițători. În ambele cazuri, ei acționează asupra altor celule prin atașarea la proteine de pe suprafața celulelor, numite receptori.

În acest fel, hormonii care circulă în sistemul sanguin pot influența evenimentele din interiorul celulelor prin acțiuni asupra receptorilor de la suprafața celulelor, care apoi provoacă reacții chimice în interiorul celulei. Organele care produc acești hormoni sunt numite glande endocrine. Aceștia pot viza celule specifice din alte organe deoarece relația dintre hormon și receptor este asemănătoare cu cea dintre o încuietoare și o cheie. Chei specifice (hormoni) sunt necesare pentru a intra în anumite încuietori (receptori). Numai cheia corectă poate intra în receptori. Odată ce acest lucru se întâmplă, în interiorul celulei se declanșează un întreg lanț de evenimente care îi modifică funcția.

Acestea sunt modalitățile prin care, de exemplu, un ovul este declanșat să părăsească ovarul, inimile sunt făcute să bată mai repede în timpul exercițiilor fizice, sânii sunt declanșați să producă lapte, zahărul este depozitat în celule ... lista funcțiilor endocrine este lungă. Biologii se referă la setul complet ca la sistemul endocrin.

Transmițătorii sunt utilizați de sistemul nervos pentru a influența toate nivelurile inferioare. Deoarece distanța dintre o terminație nervoasă și organul la care se atașează este foarte scurtă, comunicarea cu ajutorul transmițătorilor este mult mai rapidă decât controlul endocrin. Acesta este modul în care, de exemplu, sistemul nervos determină rapid contracția mușchilor sau accelerarea ritmului cardiac.

Putem observa că Fig. 1 este, prin urmare, lamentabil de incompletă. Fig. 2 este o încercare de a remedia acest defect. Săgețile mari îndreptate în jos reprezintă unele dintre formele de cauzalitate descendentă. Cauzalitatea descendentă nu are nimic misterios. Ea urmează regulile obișnuite: un eveniment duce la altul, care duce la altul etc. Cauzalitatea ascendentă (reducționistă) nu este mai riguroasă și nici nu are o pretenție mai mare de a fi științifică. Putem cuantifica ambele tipuri de cauzalitate în egală măsură. Niciuna nu este mai ușor de încapsulat în ecuații matematice.

De fapt, cauzalitatea descendentă nu are nimic deosebit de nou. Sistemele complicate tind, în general, să se autoregleze prin efecte de reacție, adică printr-un proces în care parametrii (sistemului) de nivel superior influențează componentele de nivel inferior.

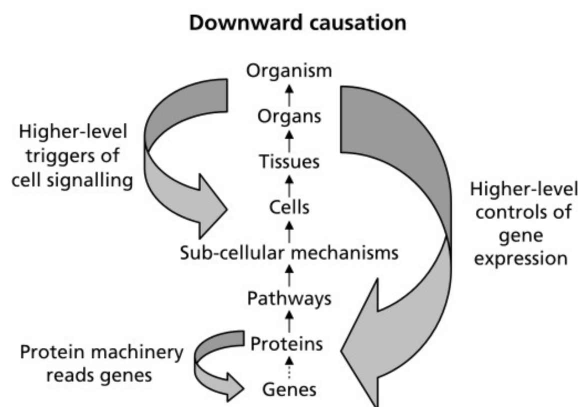


FIG 2. Figura 1 a fost completată prin adăugarea formelor descendente de cauzalitate, cum ar fi nivelurile superioare care declanșează semnalizarea celulară și expresia genică. Observați săgeata orientată în jos care face legătura între proteine și gene pentru a indica faptul că mașinăria proteică este cea care citește și interpretează codificarea genelor. Buclele de cauzalitate descendentă și ascendentă interactivă pot fi construite între toate nivelurile de organizare biologică.

Unde este programul vieții?

Am învățat în capitolele anterioare că genomul este uneori descris ca un program care dirijează crearea și comportamentul tuturor celorlalte procese biologice dintr-un organism. Dar aceasta nu este o realitate. Este o metaforă. Este, de asemenea, una nerealistă și nefolositoare. Scopul principal al acestui capitol a fost de a ne îndepărta de ea. Astfel, ne-am concentrat asupra mașinăriei celulare (proteine, membrane, organite) care este necesară pentru transcrierea genelor și pentru modificarea ulterioară a proteinelor astfel produse. De asemenea, am dezvoltat metafora genomului ca organ, care are nevoie de cineva care să îl cânte. Aceasta ne poate ajuta să ne facem o idee despre imaginea funcției biologice pe care începem să o construim.

Până aici, totul este bine. Cu toate acestea, poate rămâne impresia că genomul nu este un program, dar asta nu înseamnă că nu există niciun program, ci că trebuie să îl căutăm în altă parte. Poate că este implicit în mașinăria celulară.

A venit timpul să corectăm și această impresie. Nu numai că genomul nu este un program, dar nici celulele, organele și sistemele corpului nu sunt. Metafora mea cu organistul are limitele sale și aceasta este una dintre ele.

Oamenii de știință și alții tind să fie destul de pasionați de modele clare, bine definite. Natura nu este așa. Natura este inerent dezordonată. Acest lucru nu ar trebui să ne surprindă. Selecția naturală a fost un proces lung și dezordonat. Motoarele fundamentale ale procesului au fost mutațiile genetice aleatorii și deriva genetică, vremea și evenimentele meteorice și geologice. Atunci, de ce ar trebui ca rezultatul să se conformeze ideilor noastre logice despre cum să construim un sistem viu care să reușească?

Există „greșeli” de inginerie peste tot. De exemplu, retina ochiului mamiferelor este dispusă invers, astfel încât lumina trebuie să traverseze o încâlceală de neuroni înainte de a ajunge la fotoreceptori. Și peste tot în corp, nervii, vasele și conductele urmează căi ciudate. În sine, acestea nu au niciun sens. Ele sunt de înțeles doar atunci când luăm în considerare istoria evolutivă contingentă. Natura a mers frecvent pe alei fără ieșire din care a scăpat cu rezultate ciudate.

Sistemele vii pur și simplu nu sunt așa cum ar fi dacă toate părțile lor componente ar fi fost orchestrate în mod intenționat. Prin urmare, atunci când vorbim despre cineva care „joacă” genomul, trebuie să recunoaștem că niciun set de molecule nu este privilegiat față de altul. Natura folosește întotdeauna ceea ce are la îndemână. Acesta este și modul în care a evoluat modelul de reglementare pe care ni-l putem imagina, într-o oarecare măsură, ca fiind „organistul”.

Rețelele de control ale proteinelor, genelor, membranelor, organitelor etc. s-au reunit și continuă să funcționeze într-o manieră destul de amestecată.

Astfel, de exemplu, genele însele pot face parte și din rețelele de reglementare care controlează nivelurile de expresie ale genelor. Vom vedea exemple de astfel de rețele în capitolul 5. Din nou, componentele unui sistem pot supraviețui doar pentru că acel sistem de ordin superior se conformează unei anumite logici de succes pentru supraviețuirea organismului, dar aceasta nu înseamnă că fiecare componentă funcționează într-un mod ideal sau cel mai bun mod în conformitate cu acea logică. Într-adevăr, sistemul („organistul”) trebuie să se adapteze la tot felul de ciudățenii de nivel inferior pentru a fi viabil.

Logica generală a sistemului poate funcționa într-un mod care seamănă foarte mult cu ceea ce se întâmplă atunci când un program rulează un computer, dar acest lucru nu indică în sine că există cu adevărat un astfel de program. Dacă dorim să folosim o analogie cu un computer, am putea spune că reglementarea poate fi pur și simplu cablată, fără a necesita niciun software. Acest lucru evidențiază limitările modelului informatic. Gândind în acești termeni, încercăm să facem distincția între programul software și hardware-ul pe care îl controlează. În sistemele vii, nu pare să existe o astfel de distincție. De ce ar trebui să existe? Nu există niciun motiv pentru care natura ar fi trebuit să dezvolte un software separat dacă nu era nevoie.

Distinsul genetician al plantelor, Enrico Coen, a spus-o foarte bine. „*Organismele*”, a spus el, ”*nu sunt pur și simplu fabricate în conformitate cu un set de instrucțiuni. Nu există o modalitate ușoară de a separa instrucțiunile de procesul de realizare a acestora, de a distinge planul de execuție*” (Coen 1999). Richard Dawkins a exprimat un gând asemănător atunci când a scris:

Dacă un computer face ceva inteligent și real, de exemplu joacă șah, iar noi îl întrebăm cum o face, nu vrem să auzim despre tranzistori, îi acceptăm... . .avem nevoie de explicații software ale comportamentului. Nu vreau să spun că animalele funcționează neapărat ca niște calculatoare. Ele pot fi foarte diferite. Dar, la fel cum cel mai scăzut nivel de explicație nu este întotdeauna cel mai potrivit pentru un computer, nici pentru un animal nu este la fel. Atât animalele, cât și computerele sunt atât de complexe, încât ceva la nivelul explicației software trebuie să fie adecvat pentru ambele. (Dawkins 1976)

Acest lucru exprimă foarte bine natura pe mai multe niveluri a explicațiilor biologice, pe care o promovez în această carte. În mod semnificativ, acest articol a fost publicat în același an cu *The selfish gene* (Gena egoistă).

Prin urmare, „organistul" este format din rețele de reglementare a interacțiunilor la toate nivelurile, de la cel mai înalt până la cel mai de jos nivel, inclusiv rețele care încorporează genele însele. Nu există componente privilegiate care să le spună celorlalte ce să facă. Există mai degrabă o formă de democrație, fiecare element de la toate nivelurile având șansa de a face parte dintr-o rețea de reglementare. Mâna coordonatoare nu este atât cea a organistului, cât cea a dirijorului. Sau poate ar trebui să ne gândim mai degrabă la un dirijor virtual - sistemul se comportă „ca și cum ar avea un dirijor". Genele se comportă „ca și cum" ar fi „interpretate" de acest dirijor - mai degrabă ca unele orchestre care cântă fără un dirijor separat.

Dacă dorim cu adevărat să folosim o analogie cu un computer, o putem face. Ne putem imagina un computer care a fost programat să efectueze anumite operații, dar apoi această funcționalitate a fost încorporată în mașina în sine, în timp ce programul a fost pierdut. Astfel, funcționează ca o mașină care rulează un program, dar nu rulează niciun program. Totuși, în cazul unui sistem viu, programul nu există și nu a existat niciodată ca atare. Am putea, probabil, să privim istoria evoluției ca pe un program (a se vedea capitolul 8), dar acest lucru este cu adevărat exagerat.

În concluzie, sper că acest capitol a oferit un antidot puternic la viziunea „genele programează totul". În acest scop, a fost util să dezvoltăm câteva metafore alternative. Dar, desigur, există întotdeauna limite ale validității metaforei. Acestea sunt scări către înțelegere. După ce ai urcat pe ele, le poți arunca.

5

Secțiunea Ritm: bătăile inimii și alte ritmuri

Cred că există o piață mondială pentru cel mult cinci computere.
Thomas Watson (1874-1956), președinte al IBM, 1943

Începuturile calculului biologic

Piața mondială a computerelor se numără astăzi în miliarde. Privind retrospectiv, este ușor să râzi de predicția lui Thomas Watson. Eu nu râd. Am experimentat la prima mână tipurile de calculatoare la care se referea. Chiar și 16 ani mai târziu, în 1959, calculatoarele erau încă foarte puține la număr - mașini masive, bazate pe valve, care ocupau un spațiu imens în subsolurile universităților sau ale industriilor și consumau atât de multă energie încât, în Marea Britanie postbelică, energia însăși era unul dintre factorii care limitau utilizarea lor.

În întreaga Universitate din Londra exista o singură astfel de mașină, numită *Mercury*. Acesta era păzit cu gelozie ca un zeu de către marii preoți ai calculatoarelor științifice timpurii. Fiecare secundă de timp petrecută pe această mașină era prețioasă. Nici nu se punea problema să o irosim pe ceva atât de banal precum procesarea de text! Doar cele mai serioase probleme de calcul numeric meritau acest tratament.

Dacă nu erau informaticieni, oamenii care foloseau *Mercury* erau fizicieni ai particulelor, cristalografi și analiști numerici. Aceștia știau matematică și învățaseră cu toții cum să programeze computerul prin intermediul benzii perforate de hârtie. Ei foloseau codul mașină și, uneori, apelau la ajutorul unei versiuni proteice a ceea ce avea să devină în cele din urmă unul dintre primele limbaje de calcul care să se ridice deasupra nesfârșitelor combinații de puncte și puncte ale codului mașină.

Acesta a fost contextul în care un tânăr fiziolog, care nu avea încă un doctorat la activ și care nu avea pretenții de expertiză matematică, s-a prezentat la ușa subsolului din Bloomsbury în care era găzduit zeul însetat de putere pentru a cere puțin timp pentru a-și face calculele. Răspunsul a fost un „Nu” ferm. Mi s-a arătat ușa.

Unul dintre profesorii mei îmi sugerase deja că ar fi mai bine să-i prezint problema mea lui Andrew Huxley din Cambridge. Împreună cu Alan Hodgkin, acesta rezolvase deja problema calculării activității electrice a unui nerv. Mai târziu, în 1963, aveau să primească Premiul Nobel pentru această realizare. Andrew Huxley folosea deja unul dintre primele calculatoare, o mașină numită *EDSAC*, la Cambridge. Dar eu eram ca un școlar cu o pungă prețioasă de dulciuri: primele mele rezultate experimentale privind activitatea electrică a inimii. Ideea că ar trebui să le predau pe toate altcuiva, oricât de distins, nu era atractivă.

Cu toate acestea, această poveste merge mai departe de sine. De ce cerșeam timp pentru a face niște modele matematice, în condițiile în care majoritatea biologilor erau considerați neștiutori fără speranță? Niciun alt biolog din întreaga universitate nu îndrăznise să facă acest lucru. Și orice pretenție aș fi putut avea a fost greu de susținut: Nu aveam nici măcar un nivel **A** în matematică, darămite o diplomă!

Reconstrucția ritmului cardiac: prima încercare

Mi-am început cariera de cercetător în fiziologie ca un reducționist convins. Lucram la canalele ionice din celulele excitabile. Exemplul de bază al unei celule excitabile este o celulă

nervoasă sau neuron. Este excitabilă în sensul că poate transmite un impuls electric. Ionii, după cum am văzut, sunt cheia modului în care se întâmplă acest lucru.

Totul începe în membrana celulară. Aceasta conține două straturi de lipide slab legate, cu un spațiu între ele. Un capăt al unei molecule de fosfolipide respinge apa, iar celălalt o atrage; interiorul celulei este umed, la fel și mediul în care trăiește celula; astfel, lipidele din interior au capetele favorabile apei îndreptate spre interiorul celulei, iar nivelul exterior de lipide este orientat în direcția opusă. Spațiul dintre ele este lichid și labil (deși nu umed). În această structură lipidică sunt încorporate proteine. Prin intermediul acestor proteine au loc interacțiuni între pereții celulari. Unele dintre ele chiar ies prin membrană la fiecare capăt. Fiecare capăt are o formă moleculară diferită. Unele forme blochează, iar altele facilitează trecerea ionilor prin structura moleculară a proteinei. Odată intrat, un ion va trece de-a lungul acestei structuri, tot drumul și va ieși pe partea cealaltă. Țineți minte că ionii sunt purtători de sarcină. În acest fel, un curent electric poate trece prin peretele celulei nervoase, provocând astfel acumularea unui impuls electric în interiorul acesteia. Acesta este modul în care este excitat un nerv sau un mușchi.

În orice caz, în 1958 am fost repartizat ca student de cercetare la Otto Hutter, mai târziu profesor Regius la Glasgow. Otto realizase recent niște experimente eroice cu un fiziolog german, Wolfgang Trautwein, despre modul în care activitatea nervoasă poate încetini ritmul cardiac printr-o acțiune asupra celulelor din regiunea *pacemaker*-ului - regiunea de unde își are originea bătăile inimii. Diferite proteine atrag și canalizează diferiți ioni. În acest caz, aveam de-a face cu ioni de potasiu și proteinele corespunzătoare, numite canale de potasiu. Așa că Otto m-a pus să lucrez la modul în care canalele de potasiu răspund la schimbările electrice. În acele zile, înainte de apariția completă a biologiei moleculare, aceasta era cam la fel de reduționistă pe cât se putea. Acum știm că astfel de canale sunt formate din proteine și, în majoritatea cazurilor, știm și ce gene codifică aceste proteine. Otto și cu mine am avut un succes timpuriu și important. Ne bazam pe munca pe care Hodgkin și Huxley o făcuseră pe nervi. Ei arătaseră că canalele de potasiu se deschid în timpul fiecărui impuls nervos. Prin urmare, ne așteptam să găsim acest tip de canal și în mușchiul inimii; și am făcut-o. Am constatat că în inimă sunt mult mai lente. Și asta era de așteptat. Un impuls electric într-o celulă nervoasă durează doar o miime de secundă. În inimă, impulsurile durează de sute de ori mai mult - pentru o fracțiune mare de secundă. Ritmul cardiac la om este de aproximativ 60 de bătăi pe minut, deci există o secundă întreagă pentru ca impulsul să apară și pentru ca inima să se recupereze înainte de următoarea *bătăie*.

Apoi a venit marea surpriză. Am găsit niște canale de potasiu care se închid rapid în timpul fiecărei bătăi de inimă. Acestea fac exact opusul a ceea ce ne așteptam. Aceasta este adevărata bucurie a științei experimentale. Când apare ceva nou, nu te poți abține. Vrei să te grăbești și să spui lumii despre asta.

Dar ar putea fi ceva în neregulă cu experimentele? De fapt, nu ne-am gândit serios că ar fi cazul, dar am avut motive să fim atenți. Raportați o descoperire neașteptată și trebuie să vă așteptați ca colegii dvs. să fie critici. Așadar, am efectuat experimentele de control evidente pentru a exclude unele dintre posibilele probleme. În plus, Bernard Katz (care avea să devină, de asemenea, laureat al Premiului Nobel pentru activitatea sa privind transmiterea neuromusculară) descoperise canale similare în alte tipuri de mușchi din organism. Așadar, inima nu era singurul organ din corp în care au fost găsite aceste canale.

De asemenea, ne-am dat seama că un astfel de proces ar putea face parte dintr-un mecanism eficient de economisire a energiei. Totul are legătură cu gradienții de ioni. Dacă există mai mulți ioni de un anumit tip în afara unei celule nervoase sau musculare decât în interiorul acesteia, aceștia tind să migreze spre interior; și invers. Adică, ionii difuzează în josul gradienților lor electrochimici, care duc fie spre exteriorul celulei (în cazul ionilor de potasiu), fie spre interiorul acesteia (în cazul ionilor de sodiu). Acum, luați în considerare celulele musculare care alcătuiesc inima. Când inima bate, un impuls electric puternic trece prin aceste celule. Adică, o masă de ioni încărcați este deviată spre interior sau spre exterior prin fiecare canal proteic. Până aici, totul bine; dar poți avea prea mult dintr-o treabă bună. Dacă se mișcă prea mulți ioni, atunci, înainte ca inima să poată bate din nou, ar fi necesar să se facă multă muncă pentru a împinge ionii înapoi din nou - pentru a restaura gradienții

ionici. Deci, a fost logic ca acele canale de potasiu aparent anormale să se închidă în timpul bătăilor inimii. Acest lucru a ajutat la conservarea gradienților ionici și, astfel, la economisirea cheltuielilor de energie în timp. Efectul este mare. Reducerea considerabilă a mișcărilor ionilor în timpul fiecărei bătăi a inimii reduce energia totală necesară pentru a restaura aceste mișcări și, astfel, pentru a menține activitatea. Modificarea cerinței de energie este de aproximativ zece ori. Aceasta a fost prima mea întâlnire cu biologia sistemelor integrative. Mi-a atras atenția asupra logicii generale a unui proces biologic de nivel superior și a modului în care acesta poate ajuta la explicarea motivului pentru care un sistem funcționează așa cum funcționează la niveluri inferioare și a modului în care a evoluat în acest fel. De asemenea, am putut vedea că acest tip de efect se poate întâmpla la multe niveluri. Da, a fost posibil să considerăm mecanismul ca fiind de economisire a energiei; dar, de asemenea, cele două tipare de comportament al canalului de potasiu s-ar putea combina cu acțiunea altor canale ionice cunoscute în inimă pentru a genera activitate ritmică. Întâlnirea experimentală cu realitatea naturală începea să mă învețe un nou tip de gândire. La momentul respectiv, bineînțeles, nu am văzut pe deplin asta și nici nu am apreciat cât de semnificativ avea să devină acest tip de gândire 40 de ani mai târziu. În schimb, am început să întind mâna după una dintre prunele fiziologiei cardiace: cum să ținem cont de ritmul *pacemaker* al inimii. Deodată, părea la îndemână. Ideea era de a explica acest ritm în termeni de comportament complex al diferitelor canale ionice. Alții propuseseră deja această abordare; în termeni generali, teoria în sine nu era nouă. Noutatea erau datele experimentale. Am putea genera date suficiente pentru a susține teoria cantitativ? Asta ar necesita analiză matematică și construirea unui model matematic, dar posibilitatea era îmbietoare. Ca student, fusesem fascinat de modul în care Hodgkin și Huxley modelaseră, cu doar câțiva ani mai devreme, conducerea impulsurilor nervoase. Lucrarea lor, lungă de 44 de pagini și plină de matematică, este o realizare monumentală. Ca student universitar, nu am înțeles-o pe deplin, dar am fost profund impresionat. Așa putea biologia să devină cantitativă - la fel ca științele fizice. Auzisem că Andrew Huxley petrecuse șase luni lucrând cu un calculator de mână (o mașină germană de calcul, numită *Brunsviga*) pentru a face calculele. S-ar putea face ceva similar pentru inimă? Și ar fi posibil în acest fel să reconstruim ritmul *pacemaker*? Chiar aveam un *Brumviga* cu care să mă joc.

Dar a fost nevoie de luni de zile cu un calculator *Brunsviga* pentru doar câteva miimi de secundă de activitate nervoasă. Cât de mult va mai dura pentru a calcula activitatea inimii pentru o secundă întreagă? Evident, era necesar un calculator electronic. Calculele care ar fi durat ani de zile nu erau o opțiune pentru un doctorand care avea nevoie de o teză.

Iată, așadar, cum am ajuns să duc rezultatele mele experimentale și câteva calcule de fezabilitate la gardienii computerului *Mercury*. Trebuie să fi explicat, fără suflare și în termeni matematici destul de naivi, ce speram să obțin. M-am gândit că voi potrivi datele mele cu niște expresii neliniare, apoi voi rezolva ecuațiile diferențiale pentru starea electrică a celulei cardiace și apoi (hei, gata!), voi vedea oscilații care vor apărea la ieșirea calculatorului.

O singură întrebare m-a oprit în drumul meu. „Domnule Noble, unde este oscilatorul în ecuațiile dumneavoastră? Ce vă așteptați să conducă ritmul?”

Am rămas fără cuvinte. Nu aveam nicio idee cum să răspund.

Pe o foaie de hârtie, am schițat interacțiunile fiziologice despre care credeam că ar funcționa. Aceasta a servit doar pentru a-mi confirma naivitatea matematică. Nu exista nicio funcție oscilatorie în ecuațiile mele. Treizeci de ani mai târziu, și după multe alte runde de modelare matematică a ritmului cardiac, mi s-a pus aproape exact aceeași întrebare de către corespondentul științific al unui ziar național. În acel moment știam răspunsul: Întrebare prostească! (Desigur, nu i-am spus asta jurnalistului!) Cu toate acestea, pare o întrebare rezonabilă. Într-un sistem care oscilează, se pare că trebuie să existe o componentă specifică care oscilează, în jurul căreia este orientat comportamentul întregului sistem; și trebuie să existe o funcție matematică care descrie modul în care oscilează acea componentă. Într-adevăr, este o întrebare eminamente necesară, dacă vorbim despre unele sisteme mecanice, fabricate de om. Dar nu vorbim despre asta. În schimb, putem avea un sistem care funcționează ritmic și totuși nu conține nicio componentă „oscilatorie” specifică. Nu este nevoie de una. Motivul este că ritmul este o activitate integratoare care apare ca urmare a interacțiunilor unui număr de mecanisme proteice (canale). Deci, nu este nevoie de nicio ecuație oscilatorie la nivel

molecular. Ritmul este o proprietate a sistemului. Unii biologi au numit aceste proprietăți proprietăți „emergente”. Eu prefer proprietăți „la nivel de sistem”, dar vorbim despre același tip de fenomen. Totuși, chiar dacă aș fi știut răspunsul cu mult timp în urmă, când îmi discutam proiectul cu paznicii computerului *Mercury*, nu sunt deloc sigur că i-aș fi convins. Și ei erau reductori angajați. Dacă ritmul urma să apară din calcule, ei presupuneau că trebuie să existe un generator de ritm. Au vrut să vadă cel puțin o ecuație matematică cu o oscilație sinusoidală sau o funcție similară. Nu a existat una; așa că nu cumpărau. În cele din urmă, însă, i-am epuizat. Am petrecut ceva timp participând la cursuri de matematică pentru studenții de inginerie. Am început să învăț cum să lucrez cu matrici, ecuații diferențiale, funcții Bessel, numere complexe, ce vrei tu. Am luat chiar și un manual și am început să învăț limbajul de programare de jargon necesar pentru a-mi converti ecuațiile în cod de computer care ar merge pe role de bandă de hârtie. Apoi m-am întors și am bătut din nou la ușa subsolului. Cu reticență, au fost de acord să-mi ofere o șansă. S-a calculat că aș avea nevoie de aproximativ două ore pe zi și le-aș putea avea... între ora 2 și 4 dimineața!! Așa că ziua mea de cercetare a început la 1.30 dimineața: o cafea rapidă, apoi două ore la computerul *Mercury*. Apoi la abator la 5 dimineața pentru a ridica inimile de oaie cu care s-ar face experimentele zilei. Acele experimente au durat uneori până când a venit timpul să revin la programarea *Mercury*. Cred că acea experiență mi-a distrus complet ritmurile circadiene, dar să revenim la acest tip de ritm mai târziu în acest capitol.

Nivelul integrativ al ritmului cardiac

Povestea pentru acest capitol este una personală. Dar este strâns legată de tema acestei mici cărți. Am fost norocos în toate privințele. Eu și Otto Hutter am obținut câteva rezultate experimentale importante și neașteptate. Am învățat suficientă matematică și programare pe calculator pentru a le pune pe toate cap la cap într-un model. Câteva luni mai târziu au apărut două articole în *Nature*. Ideea a funcționat.

De atunci au existat multe perfecționări ale acelei lucrări timpurii. Modelele celulare au devenit mult mai complicate. Ele au fost încorporate în modele anatomice impresionante ale întregului organ create de colegii de la Universitatea Auckland din Noua Zeelandă pentru a crea primul exemplu de organ virtual, inima virtuală. Dar ideile primelor modele rămân corecte în linii mari. Pe scurt, este suficient să se ia în considerare activitățile a mai puțin de 50 de proteine pentru a explica activitatea ritmică a celulelor cardiace. Acesta este un bun exemplu de utilizare a sistemelor modulare de către natură.

Mecanismul ritmic de bază este generat de o rețea relativ compactă și bine închegată de proteine și de genele care le codifică. Acesta funcționează doar în contextul a ceea ce se întâmplă în altă parte în organism - activitatea multor alte proteine. Dar, în acest context, acest mic sistem modular este suficient pentru a produce ceea ce cred că veți fi de acord că este un efect remarcabil.

Să vedem cum funcționează activitatea integrativă în acest caz. Ideea principală a poveștii este că cauzalitatea funcționează în ambele sensuri, sus și jos. Componentele modifică comportamentul sistemului, iar apoi sistemul, la rândul său, modifică comportamentul componentelor. Sistemul este celula – o celulă musculară din inimă (în acest caz, o celulă *pacemaker* a inimii de iepure – Fig. 3). Componentele sunt moleculele proteice care canalizează ionii încărcați electric (în acest caz, mai întâi potasiu, apoi calciu și, în final, un amestec de elemente). Comportamentul ritmic este arătat de tensiune sau potențial electric. Pe măsură ce inima bate, tensiunea în celulele musculare relevante crește și scade. La fel și fluxul de ioni prin canalele proteice. Aceste două modele de oscilație sunt clar legate. Cum? Ei bine, în primul rând, funcționarea canalelor proteice conduce activitatea ritmică critică a celulei. Nu există nicio schimbare de tensiune decât dacă ionii trec prin canale. Asta este evident și de aici începem. Ideea poveștii este că funcționează și invers. Activitatea ritmică a celulei conduce funcționarea canalelor proteice. Putem demonstra acest lucru prin oprirea feedback-ului de la ritmurile celulare la proteinele care canalizează ionii. Dacă facem asta, sistemul în ansamblu încetează să funcționeze. Nici la nivel celular, nici la nivel molecular nu mai există niciun semn de oscilație. Intern, în

interiorul canalelor proteice, nimic nu s-a schimbat. Deci, dacă acest fenomen biologic ar fi produs exclusiv prin cauzalitate de jos în sus, nu există niciun motiv pentru care acesta ar trebui să se oprească în acest punct. Dar o face. În mod clar, prin urmare, cauzalitatea descendentă, adică efectele de feedback de la sistem la componente, este esențială pentru ca sistemul să funcționeze.

Desigur, nu este atât de ușor să dezactivăm efectele de feedback într-o inimă vie. Ceea ce putem face este să dezvoltăm un model computerizat. Mai întâi identificăm ce se întâmplă în celulele izolate ale stimulatorului cardiac, măsurând și analizând intensiv rezultatele. Apoi, pe această bază, dezvoltăm un program de calculator care efectuează un flux continuu de seturi complexe de calcule - iar rezultatele acestor calcule corespund rezultatelor obținute prin măsurarea fenomenului biologic real.

Pe măsură ce tensiunea celulară oscilează și celula pulsează, mediul canalelor proteice se modifică, iar acest lucru influențează comportamentul lor. În consecință, pentru ca modelul nostru să funcționeze, trebuie să introducem unele calcule care să reprezinte impactul modificării mediului celular asupra moleculelor proteice.

Programul nostru de calculator rulează aceste calcule, împreună cu toate celelalte calcule care reprezintă comportamentul proteinelor și al ionilor. Acesta produce rezultatele corecte - modelează cu succes comportamentul inimii vii. Apoi, după un timp, schimbăm modul în care programul rulează, astfel încât să continue să efectueze toate celelalte calcule, dar nu și pe cele care se referă la efectele de reacție. Imediat, sistemul în ansamblu, reprezentat de modelul computerizat, se blochează.

Fig. 3 prezintă o imagine a acestei situații.

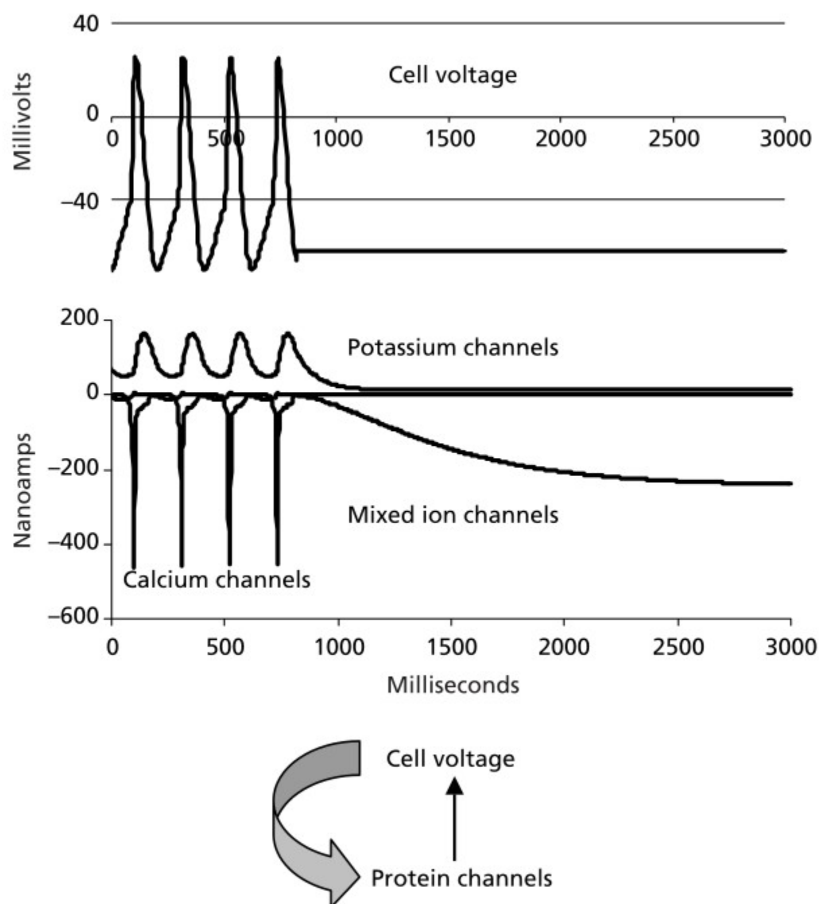


FIG 3. Model computerizat al ritmului stimulatorului cardiac din inimă (Noble și Noble 1984). Pentru primele patru bătăi, modelul este lăsat să funcționeze normal și generează un ritm foarte asemănător cu cel al unei inimi reale. Apoi, feedback-ul de la tensiunea celulară la canalele proteice este întrerupt. Toate oscilațiile canalelor proteice încetează apoi. Acestea trec încet la valori constante stabile. Diagrama prezintă bucla cauzală implicată. Canalele proteice transportă curentul care modifică tensiunea celulară (săgeată ascendentă), în timp ce tensiunea celulară modifică canalele proteice (săgeată descendentă'). În model, această săgeată descendentă a fost întreruptă.

Urma superioară arată cum tensiunea celulară variază în timp. Urmele de jos arată cum trei dintre mecanismele canalelor proteice variază în timp. Acestea includ un canal de potasiu, un canal de calciu și un canal care transportă un amestec de ioni. Există mai multe proteine implicate în model decât arăt aici, dar dacă le-aș include pe toate, figura ar deveni foarte confuză. Axa orizontală este măsurată în milisecunde (deci sunt 1000 într-o secundă). Axa verticală arată *milivolți* pentru urmele de tensiune și *nanoamperi* pentru urmele de curent care reprezintă activitățile canalelor proteice. În prima secundă (1000 de milisecunde) există patru oscilații ale tensiunii celulare și oscilații corespunzătoare ale canalelor proteice. După patru bătăi, feedback-ul de la tensiunea celulară la canalele proteice este întrerupt prin menținerea constantă a tensiunii celulare. Dacă una sau mai multe dintre aceste oscilații ale canalelor proteice ar conduce tensiunea celulară, atunci acestea ar continua să oscileze de la sine. Dar acesta nu este cazul. Oscilațiile canalelor proteice încetează. În fiecare caz, linia care arată nivelurile lor de activitate se aplatizează. În mod clar, feedback-ul de la tensiunea celulară la canalele proteice este o parte integrantă a generatorului de ritm. Unul dintre canalele proteice din Fig. 3, canalul de ioni mixt, pare să facă destul de puțin până când feedback-ul de tensiune este întrerupt, când devine apoi foarte mare. Vom reveni la această proteină canal în Capitolul 8.

Biologia sistemelor nu este „vitalism” deghizat.

Știința reducționistă este adesea prezentată drept știință „dură”, știință „reală”, în timp ce știința integrativă, la nivel de sistem, este uneori considerată „neclară”. Un motiv pentru această prejudecată este istoric. Știința biologică a trebuit să lupte pentru a ieși din zilele vitalismului, când oamenii credeau că trebuie adăugat ceva non-fizic materiei pentru a exista viață.

Dar exemplul pe care l-am discutat în acest capitol nu are nimic „neclar”. Dimpotrivă, ideile au fost încapsulate în același mod ca și cele mai dificile explicații reducționiste, adică sub forma unor ecuații matematice cu soluții specifice.

Nu este vorba nici de reducționism deghizat

Poate acesta este motivul pentru care unii ar susține că aceasta este doar o formă deghizată de reducționism. Ar spune, corect, că simularea reușită depinde de cunoașterea proprietăților relevante ale tuturor componentelor moleculare. De aici, reconstrucția este „de jos în sus”; restul urmează. Ce, ar continua ei, este diferența esențială între aceasta și o explicație complet reducționistă, de exemplu, una în care oscilatorul s-a dovedit a fi unul molecular, care apoi acționează celula, ceea ce căutau paznicii lui *Mercury* în ecuațiile mele? După cum vom vedea mai târziu în acest capitol, astfel de oscilatoare biologice există. Răspunsul este că mecanismul implică în mod necesar feedback de la o proprietate de nivel înalt, potențialul electric al celulei, care determină activitatea mecanismelor de nivel inferior, canalele individuale de ioni. Acesta este ceea ce distinge o explicație integratoare a unui fenomen biologic. Există cauzalitate de jos în sus. Desigur, este implicată și reducerea de succes. În acest sens, reducerea și integrarea sunt două fețe ale aceleiași monede. Dar a pretinde că aceasta este, prin urmare, o explicație reducționistă ar însemna a priva termenul „reducționism” de orice sens. Am spune pur și simplu că „științific” înseamnă „reducționist” pentru că „reducționist” înseamnă „științific”. Și atunci ar trebui să inventăm încă două cuvinte pentru a distinge între explicațiile care sunt complet „de jos în sus”, cu cauzalitatea mergând într-o singură direcție, de cele care implică, de asemenea, cauzalitatea care merge în direcția opusă. Există o asimetrie interesantă între reducționiști și integratori moderni în știința biologică. Un integrat, folosind o analiză riguroasă la nivel de sistem, nu are nevoie și nici nu dorește să nege puterea reducerii de succes. De fapt, el folosește acea putere ca parte a integrării sale de succes. Mulți reducționiști, în schimb, par dintr-un motiv oarecare să aibă nevoie de hegemonie intelectuală. Poate că problema este că, pentru unii oameni de știință, reducționismul funcționează ca o pătură de siguranță. Evită necesitatea de a pune prea multe întrebări, de a privi în

abisul incertitudinii fundamentale. Dacă am abandona universalitatea abordării reducționiste, cine știe ce s-ar întâmpla? Cu siguranță, natura științei biologice s-ar schimba. Dar așa ar trebui! Această schimbare este așteptată de mult. Trebuie să luăm în considerare realitatea că cauzalitatea și explicația nu merg întotdeauna de la niveluri inferioare la cele superioare. Avem acum multe exemple dramatice care arată că cauzalitatea poate merge în direcția opusă. Efectele sistemice pot controla chiar și procesele de exprimare genică de nivel scăzut (Capitolul 4). Deci, cum poate cineva să-și imagineze că vom progresa fără a recunoaște nevoia de explicații integraționiste pentru a o completa pe cea reducționistă la toate nivelurile?

Ritmul cardiac și aritmiile sunt cazuri frumoase de testare pentru aceste idei. Am văzut că mecanismul generator de ritm normal este integrat la nivel celular. În plus, există generatoare de ritm anormal la niveluri inferioare și superioare nivelului celular. Pentru ca știința biologică să își îndeplinească promisiunea de îmbunătățire continuă a sănătății umane, trebuie să aplice perspectiva integraționistă și în acest caz.

Să luăm în considerare ritmurile anormale care pun viața în pericol și pe care le numim tahicardii (bătăi foarte rapide) și fibrilație (bătăi desincronizate care duc inima la un fel de tremur). Aceste condiții patologice la nivel pluricelular corespund unor fenomene subcelulare la fel de izbitoare. Ceea ce se întâmplă este că sistemul de semnalizare a calciului intră în tipare oscilatorii. Cum să înțelegem ce se întâmplă aici? Evident, este necesară simularea activității electrice la nivelul întregului organ. Este adevărat că avem nevoie de o cunoaștere detaliată a mecanismelor canalelor proteice implicate aici. Dar, prin urmare, nu putem spune că toate aceste mecanisme sunt moleculare. Aceasta ar însemna să estompăm distincții extrem de importante, care pot face diferența între viață și moarte.

Fibrilațiile ucid. Nu înțelegem asta doar studiind genele și proteinele. Nici măcar nu înțelegem acest lucru studiind doar celulele. Un astfel de fenomen poate fi explicat numai în funcție de modul în care un număr mare de celule interacționează la nivelul întregului organ.

Unii dintre noi ar putea fi mai fericiți cu studii moleculare detașate, frumoase și îngrijite, și nu este nimic greșit în asta. Dar, prin urmare, să nu subscriem ideologiei convenabile care spune că nu are rost să investim timp și bani la alte niveluri ale științei biologice.

Închei această secțiune menționând că, în scopul prezentării, am simplificat analiza ritmului stimulatorului cardiac. Există multe alte procese care sunt implicate, în special în reglarea fină a procesului și în asigurarea robusteții acestuia. Vom reveni la problema robusteții în capitolul 8.

Alte ritmuri naturale

Ritmul cardiac este cel mai evident oscilator biologic. Cu toții ne simțim ritmul pulsului, iar medicii îl folosesc pentru diagnosticare. Acesta este remarcabil de regulat; atunci când Galileo a descoperit că lungimea pendulului determină frecvența oscilației acestuia, el și-a folosit pulsul pentru a-și cronometra observațiile. Nu este o coincidență faptul că folosim cuvântul „bătaie” atât pentru ritmul cardiac, cât și pentru ritmurile muzicale. Muzicienii timpurii își bazau aproape sigur ritmurile pe frecvența de aproximativ 1 hertz a bătăilor inimii; apoi o împărțeau în componente mai scurte pentru a obține ritmuri cu frecvență mai mare și numărau mai multe „bătăi” pentru a obține frecvențe mai mici.

Dar natura este plină de alte mecanisme ritmice, care variază pe o gamă uimitoare de frecvențe, de la peste 1 000 pe secundă la o dată la câțiva ani. Astfel, multe celule nervoase generează impulsuri ritmice la frecvențe mult mai mari decât cele ale inimii. Deoarece un impuls nervos durează în jur de 1 milisecundă, frecvența maximă în acest caz se apropie de 1000 pe secundă. Tot la o frecvență mai mare decât cea a inimii, aripile insectelor zburătoare oscilează de aproximativ 200 de ori pe secundă.

Ritmul respirației este cel mai evident la următorul nivel de frecvență, puțin sub cel al inimii - o dată la câteva secunde. Urmează ritmul foamei și al setei, de câteva ori pe zi. Există apoi ritmuri circadiene care determină cicluri de activitate biologică de aproximativ 24 de ore (cum ar fi somnul și trezirea), ritmuri lunare (circalunale) cum ar fi ovulația umană, ritmuri anuale (circanuale) care

determină, de exemplu, migrațiile animalelor și ritmuri multianuale care determină reproducerea și comportamentul social pe perioade de peste 10 ani la unele specii, inclusiv cicadele care urmează un ritm cu o perioadă de până la 17 ani.

Prin urmare, perioada de oscilație a unui ritm biologic poate varia de la aproximativ 1/1000 de secundă la aproximativ 20 de ani, ceea ce reprezintă o variație de aproximativ un trilion de ori.

Cât de asemănătoare sunt toate aceste proprietăți cu cele ale ritmului cardiac? Există un model de bază al oscilațiilor biologice naturale sau trebuie să analizăm fiecare caz în parte? Răspunsul este că acestea sunt aproape toate diferite. În afară de necesitatea unor bucle de reacție negativă întârziate pentru a genera ritmurile, acestea reprezintă aproape toate nivelurile de integrare biologică, de la nivel molecular la organe și sisteme întregi. La frecvențele mai înalte, ritmurile neuronale împărtășesc cu stimulatorul cardiac proprietatea de integrare la nivel celular, cu un număr de proteine care formează canale ionice a căror cinetică este determinată de potențialul electric al celulei.

Ritmul respirator seamănă mai mult cu formele superioare de aritmie cardiacă, necesitând cooperarea multor celule nervoase, periferice și centrale, organizate sub forma unui sistem de *feedback*. Ne-am putea imagina, prin urmare, că ritmurile și mai lente, circadian, circalunal, circanual și multianual, și-ar găsi cel mai natural nivelul de integrare la un nivel supracelular.

În unele sensuri, acest lucru este adevărat. Sunt implicate un număr mare de celule. Ceea ce neuroștiințele numesc nucleul suprachiasmatic (SCN) este grupul de celule din creierul mamiferelor care sunt necesare pentru ritmul circadian. Acesta are o dimensiune de aproximativ 200 000 de celule (adică aproximativ același număr de celule ca în regiunea stimulatorului cardiac al inimii). Sunt implicate, de asemenea, bucle de reacție între diferite părți ale organismului - neuronale, hormonale și celulare.

Cu toate acestea, în ultimele două sau trei decenii, s-a dezvoltat o perspectivă surprinzătoare. S-a demonstrat cu un succes spectaculos că mecanismul fundamental din interiorul celulelor SCN este molecular. Buclele de reacție implică ritmuri zilnice la nivelul expresiei genelor, generate de alte bucle de reacție care implică anumite proteine și componente genice. Chiar și celulele izolate din SCN pot prezenta aceste ritmuri circadiene în expresia genelor.

Celule unice cu ceasuri „moleculare”! Poate că aici, cel puțin, avem un exemplu de descriere complet reducționistă a unui fenomen biologic major. La prima vedere, pare să fie așa.

Mutațiile într-o singură genă (acum numită gena perioadă) sunt suficiente pentru a schimba perioada circadiană a muștelor de fructe (Konopka și Benzer 1971). Această descoperire a primei „gene ceas” a fost un punct de reper, deoarece a fost prima dată când o singură genă a fost identificată ca având un rol regulator cheie într-un ritm biologic de nivel înalt. Contrazice aceasta teza generală a acestei cărți, conform căreia genele trebuie să acționeze întotdeauna în cooperare pentru a genera funcții de nivel superior? Există două moduri de a răspunde la această întrebare. În primul rând, mecanismele de reglare sunt adesea complicate. Deci, dacă o singură componentă cheie este deteriorată, întregul mecanism este predispus să funcționeze defectuos, poate în moduri imprevizibile. Majoritatea mutațiilor, la urma urmei, sunt o formă de deteriorare. Prin urmare, atunci când se demonstrează că absența sau aberanța unei componente oprește funcționarea unui sistem, trebuie să fim atenți cum interpretăm acest lucru. Când un copil umblă la o jucărie până când aceasta încetează să mai funcționeze, nu este neapărat ultimul lucru pe care l-a făcut care a stricat-o. Versiunea pentru adulți a acestui scenariu este destul de diferită: așteptăm până când televizorul merge prost de la sine și apoi vedem dacă scuturarea cutiei de electronice îl readuce în ordine! Când asta funcționează, destul de des problema a fost o singură conexiune proastă. În biologie, unele experimente de mutație genică și de eliminare sunt ca și cele menționate mai sus. Rezultatele sunt greu de interpretat. Acestea fiind spuse, cazul genei perioadă la muștele de fructe este diferit. Nivelurile de expresie ale acestei gene fac în mod clar parte din generatorul de ritm. Acestea variază (într-un ciclu zilnic) în avans față de variațiile proteinei pentru care codifică. Dar mai mult de atât se întâmplă aici. Proteina este implicată într-o buclă de feedback negativ cu gena care o codifică (Hardin și colab. 1990). Ideea este foarte simplă. Nivelurile de proteină cresc în celulă pe măsură ce gena perioadă este citită pentru a produce mai multă proteină. Proteina

difuzează apoi în nucleu, unde inhibă producerea în continuare a sa prin legarea de partea promotor a secvenței genei. Cu o întârziere, producția de proteină scade și inhibiția este eliminată, astfel încât întregul ciclu poate începe din nou. Deci, nu numai că avem o singură genă capabilă să regleze mecanismul biologic care generează ritmul circadian, dar este și ea însăși o componentă cheie în bucla de feedback care formează generatorul de ritm. Numim astfel de bucle cauzale bucle de *feedback*, deoarece acestea formează procese de reglementare autonome. Feedback-ul este implicat în marea majoritate a cazurilor în care cauzalitatea descendentă și ascendentă sunt legate între ele în sistemele biologice. Legătura este o caracteristică definitorie a *feedback*-ului, deoarece cauzalitatea descendentă modifică componentele responsabile de cauzalitatea ascendentă, care la rândul său le modifică pe cele care generează cauzalitatea descendentă . . . și așa mai departe. Modelele matematice ale unor astfel de bucle sunt ușor de construit și sunt robuste și explicative.

A doua modalitate de a răspunde la întrebare este mai subtilă. Generatorul de ritm de bază în acest caz pare să depindă de o singură genă și de proteina pe care o codifică. Dar își îndeplinește munca în izolare? Este un „modul genic unic”? Răspunsul este un „nu” răsunător. Cu cât cercetătorii se apropie mai mult de dezvăluirea *feedback*-urilor moleculare implicate în ritmurile circadiene, cu atât mai multe componente genice și proteice par să fie implicate. Acest lucru a reieșit clar din studiile mecanismelor circadiene la alte animale, cum ar fi șoarecele. Mai mult, aceste mecanisme ritmice nu funcționează în izolare. Trebuie să existe o legătură cu receptorii sensibili la lumină (inclusiv ochii). Numai atunci mecanismul se va fixa pe un ciclu adecvat de 24 de ore, mai degrabă decât să funcționeze liber la, să zicem, 23 sau 25 de ore. De aceea, după cum au scris Foster și Kreitzman: „*Ceea ce vedem ca un ceas poate fi similar cu o proprietate emergentă a sistemului, iar toate accesoriile genetice sunt doar o parte a reglajului fin*” (Foster și Kreitzman 2004). Deci, da, este impresionant că o anumită genă poate fi reglementată de *feedback*-ul negativ de la aceeași proteină pe care o codifică. Cu toate acestea, nu avem de fapt aici un exemplu de „funcție genică unică”. Dar există încă un punct mai important. Să presupunem că *feedback*-ul simplu inițial dintre această genă de perioadă și proteina pe care o codifică ar fi fost într-adevăr tot ce era necesar. Chiar și atunci, tot nu s-ar fi calificat drept o „funcție genică unică”. Motivele sunt critice pentru mesajul acestei cărți, așa că permiteți-mi să le detaliez din nou. În primul rând, proteina care este codificată de perioadă este ca toate componentele moleculare - funcționează în contextul celulei complete. Depinde pentru producerea sa de mecanismele de transcriere/translație și de aparatul ribozomal. Capacitatea sa de a accesa regiunea promotorului genei de perioadă depinde de proprietățile membranei nucleare. Nu numai genele nu operează niciodată în afara contextului celular. Același lucru se aplică și proteinelor individuale. Este convenabil din punct de vedere conceptual să „izolăm” sistemul perioadă-proteină, sigur. Acest lucru ne ajută într-adevăr să apreciem caracteristicile sale neobișnuite ca un oscilator la nivel molecular. Dar aceasta este o conceptualizare artificială. Sistemul viu real funcționează numai în contextul funcționării multor alte gene și proteine.

În al doilea rând, de ce o numim gena periodică? Pentru că ea codifică proteina care, în reacție cu gena, generează o funcție periodică. Ei bine, aceasta este prima funcție a acestei gene pe care am identificat-o, desigur. Dar cum știm în ce alte funcții este implicată?

Din nou, ascultați ce au de spus Foster și Kreitzman: „*ceea ce numim o genă de ceas poate avea o funcție importantă în cadrul sistemului, dar ar putea fi implicată și în alte sisteme. Fără o imagine completă a tuturor componentelor și a interacțiunilor acestora, este imposibil de spus ce face parte dintr-un oscilator care generează ritmicitate, ce face parte dintr-o intrare și ce face parte dintr-o ieșire. Într-o frază, nu este atât de simplu!*” (Foster și Kreitzman 2004: 120).

Într-adevăr, nu. De asemenea, s-a constatat că gena perioadă este implicată în dezvoltarea embrionară, deoarece musca adultă se formează pe parcursul mai multor zile. De asemenea, este profund implicată în codificarea cântecelor de dragoste masculine generate de oscilațiile bătăilor aripilor, care sunt specifice fiecăreia dintre cele aproximativ 5 000 de specii de muște ale fructelor și care asigură că curtarea se face cu specia potrivită.

Trubadurii amoroși ai muștelor fructelor! Muzica vieții are surprize grozave!

Perioada este, prin urmare, mai degrabă ca una dintre acele piese foarte utile de Lego care permit unui copil să construiască multe tipuri diferite de structuri. Aceasta este una dintre marile probleme ale ontologiei genelor și unul dintre motivele pentru care se preferă etichetarea relativ neutră a genelor. Etichetarea schimbătorului sodiu-calciu ca **ncx** este un bun exemplu. Aceasta nu ne spune mai mult decât funcția la nivel proteic, care este de a schimba ioni de sodiu și calciu (Na-Ca-ieșire → ncx). Nu pretinde să ne spună ce rol joacă acest schimb, de exemplu, în ritmul cardiac sau în vedere. O astfel de modestie nu este deloc deplasată. În schimb, atunci când alegem să etichetăm o genă ca fiind, de exemplu, o „genă a ceasului", s-ar putea să nu ne dăm seama ce altceva face.

Vă amintiți gena *Dscam* menționată în capitolele 1 și 2? Atunci am uitat să-i explic numele, dar acum este un moment bun pentru a-l dezvălui. Este gena care codifică o proteină numită *Molecula de adeziune celulară a sindromului Down*, din care reiese clar că a fost prima dată adnotată funcțional ca fiind importantă în sindromul Down, o malformație congenitală care cauzează retard mintal. În prezent, se consideră că este implicată și într-un sistem imunitar extins al insectelor.

Vom reveni la acest tip de problemă a reutilizării genelor și a variației funcționalității între specii, atunci când vom analiza rolul evoluției și modularitatea naturii în capitolul 8.



Orchestra: Organe și sisteme ale corpului

Știu o abordare care va eșua, și anume aceea de a începe cu genele, de a produce proteine din ele și de a încerca să construim lucrurile de jos în sus.
Sydney Brenner, 2001

Dezbateri ale Fundației Novartis

Acest capitol începe, de asemenea, cu o poveste personală.

Fundația Novartis este o instituție unică. Deși are sediul în Marea Britanie, a fost fondată inițial de compania Ciba din Basel. Ciba a devenit Ciba-Geigy și apoi a fuzionat cu Sandoz pentru a deveni gigantul farmaceutic Novartis. Fundația organizează discuții pe teme biologice. Sunt invitate doar câteva persoane. Lucrările sunt înregistrate, transcrise și apoi publicate în întregime. Citiți volumele și aveți impresia că ascultați dezbaterile în direct.

Am avut privilegiul de a lua parte la trei discuții fundamentale Novartis privind natura științei biologice (Novartis_Foundation 1998; Novartis_Foundation 2001; Novartis_Foundation 2002). Unele dintre ideile din această carte au fost perfecționate în cadrul acestor dezbateri - și, de asemenea, am împrumutat în mod liber de la unii dintre colegii mei participanți. Unul dintre aceștia este Sydney Brenner. Sydney este unul dintre cei mai distinși geneticieni moleculari din Marea Britanie și și-a meritat pe deplin Premiul Nobel în 2002. Lucrează la un nivel foarte diferit de al meu, ceea ce face ca perspectivele sale asupra legăturilor dintre niveluri în biologie să fie cu atât mai plăcute.

La prima dintre aceste întâlniri, am jucat un joc cu ceilalți participanți. Am prezentat lucrarea mea despre ritmul cardiac (Capitolul 5) și i-am provocat să spună ce fel de lucrare era aceasta. În special, era reducționistă sau integraționistă? Răspunsurile s-au împărțit aproximativ 50-50! La a doua întâlnire am încercat să fiu puțin mai util și să spun ce, în opinia mea, a făcut din acesta un exemplu de biologie a sistemelor integrative. Pentru a vedea ce face acest rezultat interesant, trebuie să înțelegem că există o cale bine bătătorită în astfel de dezbateri. Procedura este de a contrasta două moduri opuse de simulare și înțelegere a proceselor biologice complexe. Unul este abordarea de jos în sus. Aceasta, după cum am văzut, începe cu genele, reconstruiește secvențele și structura proteinelor, apoi trece la funcția proteinelor, urmată de căile biochimice pe care le formează proteinele. Procesul de reconstrucție continuă, urcând prin toate nivelurile biologice (Fig. 4), până când în cele din urmă se ajunge la organe și sisteme și, sperăm, la întregul organism. Alternativa este ceea ce oamenii numesc în mod obișnuit abordarea de sus în jos (folosind acest termen puțin diferit de modul în care am făcut-o până acum în această carte). Aceasta este abordarea fiziologiei clasice. Începe cu comportamentul general al sistemelor. Analizează sistemul circulator, respirator, imunologic, neuronal și reproductiv și așa mai departe. Apoi identifică și explorează progresiv elementele fiecărui sistem pentru a deduce funcțiile și mecanismele de bază. Prima abordare are probleme serioase. A doua nu le evită complet.

Problemele abordării de jos în sus

Abordarea de jos în sus suferă de două probleme fatale. Prima este computabilitatea. Luați în considerare problema plierii unei proteine. Structura tridimensională a unei proteine este cea care o face să funcționeze în modul în care o face, iar această structură reflectă modul în care proteina

este pliată. Problema este de a reconstrui procesele chimice implicate în plierea unei singure proteine. Aceasta poate să nu pară o problemă uriașă - doar o proteină, doar câteva plieri. Dar să presupunem că o dăm celui mai puternic computer din lume - un mamut numit *Blue Gene*, pe care IBM îl construiește la un cost de 100 de milioane de dolari. Să presupunem că *Blue Gene* își dedică întreaga putere de calcul pentru a rezolva problema. Cât timp va dura? Probabil luni! Molecula despre care vorbim are o dimensiune de aproximativ un nanometru - o miliardime de metru. Procesele chimice implicate durează aproximativ o milionime de secundă pentru a se finaliza. Comparați asta cu o celulă, care are de obicei zeci de micrometri (câțiva milionimi de metru). Pentru o reconstrucție moleculară exhaustivă a activității unei singure celule, ar trebui să simulăm interacțiunile a aproximativ 10^{12} astfel de molecule. Și ar trebui să continuăm simularea timp de multe secunde, minute, ore, zile sau chiar ani, o perioadă de timp de aproximativ 10^{15}. Aceasta ar necesita resurse computaționale inimaginabil de mari - în jur de 10^{27} *Blue Genes*. Pur și simplu nu va fi suficient material în întregul sistem solar pentru a construi astfel de monștri. Totuși, acesta ar fi doar începutul problemelor noastre. Proiectul este de a reconstrui țesuturile, organele și sistemele corpului, amintiți-vă. Chiar și cele mai mici organe din corp au milioane de celule.

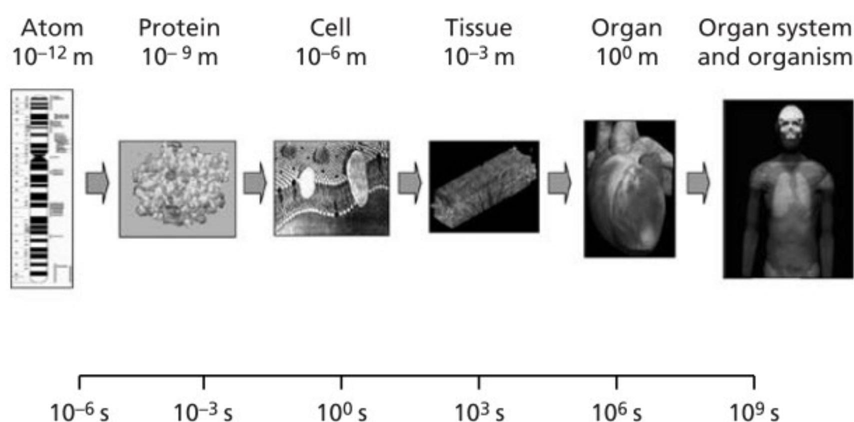


FIG 4. Dimensiuni și scări temporale implicate în diferitele niveluri de organizare ale corpului uman. Între atomi și organisme există o gamă de dimensiuni (de la o trilionime de metru la aproximativ un metru) și 10^{15} scări temporale (de la microsecunde la zeci de ani) ale structurilor și evenimentelor majore. (De la Hunter et al. 2002, reprodus cu permisiune).

Ați înțeles ideea. Nu este nevoie să mai insist. Această abordare eșuează de la primul obstacol. Este incredibil de nepractică.

Unii ar spune: „Nu contează; principiul este corect. Omul este totuși doar o masă de molecule.[11] *În principiu, trebuie să fie posibil să ne imaginăm o astfel de reconstrucție completă de jos în sus, chiar dacă noi, și eventualii succesori, nu vom avea niciodată resursele informatice necesare pentru a o face posibilă*”.

Aceasta ne aduce la a doua problemă fatală a acestei abordări. Să acordăm imaginația propusă. Ce ar realiza aceasta? Ne-ar permite să demonstrăm că înțelegerea noastră a proceselor moleculare fundamentale este corectă în organismele vii, precum și în domeniul anorganic, și că la acest nivel nu sunt necesare alte procese. Acesta este maximul pe care l-ar putea obține deoarece, după cum am văzut, explicațiile caracteristice la nivelul sistemelor biologice i-ar scăpa. Acestea nu există la nivel molecular.

Așadar, în ce circumstanțe ar fi relevantă această constatare? Cine nu crede că legile fizicii și chimiei guvernează evenimentele moleculare dintr-un sistem viu? Unde sunt vitaliștii pe care trebuie să-i convingem? Nu văd niciunul printre colegii mei moderni din domeniul științelor biologice. Probabil, ultimele rămășițe ale oricărei forme de vitalism au fost în generația de

11 „Tu, bucuriile și tristețile tale, amintirile și ambițiile tale, sentimentul tău de identitate personală și liberul arbitru nu sunt, de fapt, decât comportamentul unui vast ansamblu de celule nervoase și al moleculelor asociate acestora” (Crick 1994).

neuroștiințifici precum Sherrington și Eccles, la începutul și mijlocul secolului al XX-lea, care au favorizat o înțelegere dualistă a creierului. Mă voi ocupa de această idee în capitolul 9.

Dar dezbaterea dintre biologia sistemelor și biologia reducționistă nu are nicio legătură cu dezbaterile privind vitalismul sau dualismul. După cum am arătat în capitolul 5, biologia integrativă a sistemelor este la fel de riguroasă și cantitativă ca biologia moleculară reducționistă. Singura diferență este că acceptă faptul că cauzalitatea merge de la niveluri superioare la niveluri inferioare, precum și în sus.

Nu avem nevoie să fim convinși că, la nivel molecular, procesele moleculare sunt tot ceea ce există. Dar, pentru a reitera tema acestei cărți, aceasta nu înseamnă că nu suntem altceva decât o grămadă de molecule.

Structurile și procesele la un nivel superior pur și simplu nu sunt vizibile la nivel molecular. Genele și proteinele organismului nu „știu” sau nu „dezvăluie” în vreun fel ceea ce fac în funcțiile de nivel superior. Presupunerea că acestea știu este una ciudată. Într-adevăr, am putea fi iertați dacă am sugera că este ea însăși o superstiție de ordinul vitalismului.

În timp ce vitalismul nu mai este favorizat în rândul biologilor, acesta este foarte viu și bine în alte părți ale societății. Aș dori să-i conving pe unii dintre cititorii mei din această tabără că ceea ce caută ei în a vedea viața ca un întreg mai degrabă decât ca suma părților sale componente ar putea fi satisfăcut de abordarea biologică a sistemelor. Viața este suficient de minunată. Nu trebuie să o înzestrăm cu mister pentru a aprecia acest lucru.

Probleme cu abordarea de sus în jos

Abordarea de sus în jos a avut succes ca instrument în fiziologie timp de mulți ani. Să luăm exemplul înțelegerii noastre a circulației. Majoritatea cunoștințelor utilizate în practica medicală au fost derivate dintr-o abordare la nivel de sistem care funcționează prin identificarea componentelor care trebuie studiate în continuare la niveluri progresiv inferioare. În acest fel, fiziologia a reușit să „detalieze” la niveluri din ce în ce mai joase. Într-adevăr, biologia moleculară însăși reprezintă termenul limită al acestei progresii.

Luați în considerare transportul oxigenului în sânge. Acesta a fost identificat ca fiind dependent de globulele roșii, și apoi de o moleculă numită hemoglobină, localizată în aceste celule. În cele din urmă, am dezvăluit biologia moleculară implicată în interacțiunea oxigenului cu *hemoglobina*. Acest proces a fost folosit de nenumărate ori. Este baza marii povești de succes a biologiei reducționiste în secolul al XX-lea. Deci, care este problema cu această abordare? Este că, după ce am săpat prin niveluri până la cele mai mici componente, moleculele, acum trebuie să construim din nou întregul sistem, cantitativ, dacă vrem să-l înțelegem la nivel de sistem. Problema este că acest lucru ne readuce direct la dificultățile reconstrucției „de jos în sus”. Înțelegerea componentelor este necesară, dar nu suficientă pentru înțelegerea la nivel de sistem. Analiza reducționistă este doar jumătate din poveste. De la mijloc! Există acum o disciplină a fiziologiei computaționale cantitative. În ciuda tuturor dificultăților, aceasta reușește să reconstruiască organe și sisteme la multe niveluri diferite. Mai târziu, în acest capitol, voi descrie „inima virtuală” care a fost reconstruită folosind o combinație de modelare pe calculator a celulei, așa cum este descrisă în Capitolul 5, și modele anatomice și mecanice impresionant de detaliate ale întregului organ. Odată, în timp ce prezentam această „inimă virtuală” unei discuții Novartis, am încercat să surprind esența a ceea ce am făcut. Am vrut să explic motivele pentru ceea ce a fost cel puțin un succes parțial în integrarea între trei niveluri biologice majore - canalele proteice, celule și întregul organ. În acest moment, Sydney Brenner a remarcat pur și simplu „*De la mijloc! Ceea ce faci tu, Denis, nu este nici de jos în sus, nici de sus în jos. Este de la mijloc!*”

Acesta este Sydney Brenner peste tot. Într-o clipă crezi că este pe jumătate adormit și nu mai urmărește dezbaterea; în clipa următoare, un stiletto logic a pătruns brusc în ceața discuției. Ce a vrut să spună? Conceptul este simplu și pragmatic (Fig. 5). Funcția biologică are loc la diferite niveluri. Putem aduna date cantitative la orice nivel. Odată ce avem suficiente date pentru a le introduce într-o simulare, putem începe o analiză a sistemelor la acel nivel.

Toate nivelurile pot fi punctul de plecare pentru un lanț cauzal, astfel încât oricare dintre ele poate fi punctul de plecare pentru o simulare reușită. În rețelele de interacțiuni la mai multe niveluri, nu există, de fapt, nicio alternativă. Analiza trebuie să înceapă de undeva, dar nu prea contează de unde. Poate fi la nivelul rețelelor gene-proteine, al funcției celulare sau al structurii organelor. Aceasta este partea „de mijloc” a metaforei lui Brenner. Pot exista multe „jumătăți”. Cel al lui Brenner ar fi diferit de al meu. Eu încep cu celulele, el începe cu genele. Asta nu contează. În cea mai bună dintre lumile sistemelor biologice, ne vom întâlni cu toții în cele din urmă, oricum.

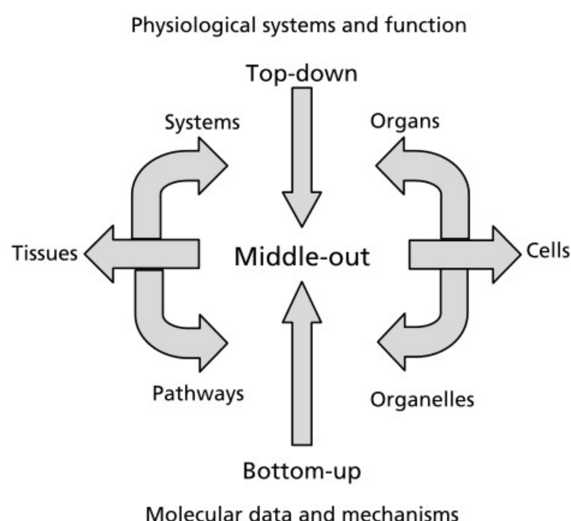


FIG 5. Relația dintre abordările ascendentă, descendentă și intermediară pentru reconstrucția organelor și sistemelor corpului. În această diagramă, nivelul intermediar este reprezentat de celule sau țesuturi, dar orice nivel biologic poate fi un punct de plecare intermediar. Conceptul esențial este că, din moment ce toate nivelurile pot fi punctul de plecare pentru un lanț cauzal, oricare poate fi punctul de plecare pentru o simulare reușită. Nu există niciun nivel privilegiat în sistemele biologice care să „dicteze” restul. (Din Noble 2002, reprodus cu permisiune).

Apoi, după ce am obținut suficientă înțelegere și succes la nivelul ales, ne putem întinde (aceasta este partea „afară” a metaforei) la alte niveluri. În mod ideal, vom ajunge în cele din urmă până la nivelul genelor și până la nivelul organismului. În măsura în care putem interpreta genomul în termeni de funcție fiziologică, acesta este modul în care o vom face. Corelarea nivelurilor face parte din ceea ce înseamnă biologia sistemelor.

Cititorul critic s-ar putea plânge: *„Cu ce naiba diferă acest lucru de faptul că am început de jos în primul rând? Aceasta trebuie să fie o înșelătorie!”* Cu siguranță, această abordare se va lovi în cele din urmă, poate foarte repede, de aceleași probleme fatale? Nu, nu este așa.

Motivul este că astfel putem selecta ceea ce ne interesează. Pe măsură ce coborâm către niveluri inferioare, ne putem baza pe analiza noastră la nivel superior pentru a identifica doar acele caracteristici ale mecanismelor de nivel inferior care sunt relevante și putem ignora restul. Nivelurile inferioare sunt văzute prin filtrul nivelului superior. Acest lucru ne permite să evidențiem ceea ce este important în masa copleșitoare de date. Reduce considerabil cantitatea de informații pe care trebuie să le transferăm de la un nivel de analiză la altul. Iată un exemplu din domeniul meu de fiziologie cardiacă. Unele persoane au mutații genetice care alterează sarcina electrică pe părți ale proteinei pentru care codifică genele afectate. Acest lucru duce la modificări ale funcției proteice. Acum este posibil să identificăm ce este important în aceste schimbări. Adică, ne putem continua analiza până la niveluri superioare, până la întregul organ. În acest fel, putem înțelege cum aceste mutații genetice pot provoca moarte subită cardiacă. Putem face acest lucru deoarece începem cu fenomenul la nivel de sistem, stopul cardiac. Asta trebuie să explicăm. Acest imperativ ne ghidează investigațiile în ceea ce se întâmplă la nivelurile inferioare. Dacă ne-am limita la „viziunea genelor”, nu am obține niciodată rezultate comparabile. Am putea deduce că există o schimbare a sarcinii electrice în proteina pentru care codifică gena, dar nu am putea determina niciodată dacă aceasta ar fi suficientă pentru a provoca un stop cardiac fatal. Acest lucru depinde de evenimentele de nivel superior. O economie similară de înțelegere și calcul se aplică atunci când abordarea de la

mijloc în sus este utilizată pentru a ajunge la niveluri superioare. Nu trebuie să încorporăm toate detaliile nivelurilor inferioare. În schimb, identificăm acele caracteristici care sunt importante din punct de vedere funcțional la nivelul superior. În științele fizice, există o disciplină care a folosit această abordare de mulți ani. Se numește inginerie. Un inginer selectează, de asemenea, nivelul și detaliile simulării de care are nevoie în funcție de problema pe care o abordează. Nu este necesar să înțelegem toate moleculele pentru a modela și construi un pod, de exemplu. Inginerii folosesc, de asemenea, principiul modularității. Cel mai recent procesor Intel din interiorul laptopului dvs. poate avea până la 200 de milioane de tranzistoare. Cine poate înțelege cum funcționează totul? Nimeni! Nimeni nu trebuie. Dacă cei care fac fiecare modul înțeleg ce fac și ceea ce produc se potrivește în rețea ca un întreg, este suficient. Aceasta nu este o analogie rea pentru modul în care organismele sunt puse împreună în timpul dezvoltării. Părțile individuale fac ceea ce fac fără cunoștințe despre întregul sistem (Coen 1999).

Orgile corpului

În mod clar, orchestra vieții este mare. Cât de mare? Câte secțiuni are?

Există aproximativ 200 de tipuri distincte de celule în organism. Am putea considera că acestea sunt muzicienii individuali. Acestea sunt organizate în mai multe organe și sisteme. Dintre organe, avem creierul, inima, ficatul, rinichii, pancreasul, stomacul, plămânii, organele genitale și diverse glande endocrine. Acestea sunt organizate mai departe în sisteme, cum ar fi sistemul nervos, sistemul musculo-scheletic, sistemul circulator, sistemul respirator, sistemul endocrin, sistemul imunitar, sistemul reproducător.

Așadar, la fel cum o orchestră muzicală completă are corzi, suflători, alămuri, clape, cor și secțiuni ritmice, această orchestră are aproximativ o duzină de secțiuni, orgi, organizate în cinci sau șase grupuri, sistemele. Este suficient de mare pentru a cânta echivalentul în viață al celei de-a noua piese a lui Beethoven - ființa umană care cântă și dansează.

Scopul fiziologiei este de a înțelege cum funcționează. Cât de bine ne descurcăm? Fiind eu însumi fiziolog, sunt fără îndoială părtinitor. Dar cred că este corect să spun că, la multe niveluri, treaba a fost foarte bine făcută. Cunoaștem funcțiile tuturor organelor și sistemelor și modul în care acestea interacționează. Aceasta este știința de bază care informează practica medicală de astăzi.

La anumite niveluri, în special molecular și celular, avem în prezent și o bună înțelegere cantitativă a proceselor-cheie, cum ar fi modul în care un mușchi se contractă, modul în care un nerv transmite informații sau modul în care pancreasul secretă insulină. Unele dintre aceste procese sunt înțelese în detalii extrem de fine. La una dintre reuniunile Fundației Novartis, după ce K.C. Holmes din Heidelberg a descris evenimentele moleculare ale contracției musculare, președintele, Lewis Wolpert, a întrebat: „*Cât de mult mai doriți să știți? Mi se pare că ați rezolvat deja problema*” (Novartis_Foundation 1998).

Holmes a arătat rapid spre locurile unde încă mai există lacune în cunoștințele noastre. Dar reacția de bază a lui Wolpert a fost corectă. La nivel molecular și în anumite alte domenii ale cercetării fiziologice, detaliile sunt extrem de clare. Luați canalele proteice care sunt modelate în modelul *pacemaker*-ului cardiac descris în capitolul 5. Acum înțelegem în detaliu imens ce se întâmplă în astfel de proteine. Putem identifica exact unde stau atomii care transportă curent electric prin ele. Acesta este rezultatul abordării de sus în jos pe care o adoptă fiziologia. Înțelegerea noastră asupra contracției musculare a început cu identificarea anatomică a mușchilor corpului. Apoi am reușit să demonstrăm că mușchii nu funcționează prin injectarea sau îndepărtarea fluidelor de către nervi. Ei funcționează în schimb prin secreția de către nervi a unei substanțe chimice care excită activitatea electrică în mușchi. Aceasta, la rândul său, stimulează producerea de semnale de calciu în interiorul celulelor musculare. Semnalele de calciu excită anumite proteine. Aceste proteine contractile, așa cum sunt numite, alunecă unele peste altele folosind un fel de mecanism de clichet la nivel molecular. Înțelegem cele mai fine detalii ale acestui mecanism de clichet. Raportul lui Holmes despre aceste detalii a fost cel care i-a impresionat atât de mult pe Wolpert și pe mine la întâlnirea Novartis. Aceasta este măsura succesului biologiei reducționiste în ultimele decenii. Dar

să ne întoarcem acum la întrebarea lui Lewis Wolpert: *„Cât de mult mai vrei să știi?”* Holmes a răspuns la acest lucru la nivel molecular, spunând că credea că mai erau de determinat structuri moleculare. Aș dori să adaug că vrem, de asemenea, să știm cum funcționează totul la niveluri superioare, integrative. Pentru a demonstra acest lucru, voi reveni la propriul meu domeniu de activitate: inima.

Inima virtuală

Celulele mușchiului cardiac funcționează oarecum diferit de celulele musculare scheletice, dar cele două au, de asemenea, multe în comun. Procesele moleculare implicate în mișcare sunt, în esență, aceleași: două tipuri de proteine contractile alunecă una peste alta. Diferențele constau în primul rând în modul în care celulele sunt controlate și cum funcționează în organul ca un întreg. În inimă, toate celulele musculare sunt conectate între ele într-un mod foarte ordonat și complicat. Deci, absolut nu este posibil să înțelegem funcționarea inimii ca organ la un nivel pur molecular. Toate celulele musculare interacționează. Modul în care o fac este crucial. Acesta este ceea ce determină dacă sângele este pompat în restul corpului și, prin urmare, dacă trăim sau murim. Ca și în cazul altor organe și sisteme, detaliile complicate despre modul în care este organizată inima trebuie stabilite în timpul dezvoltării embrionare. Prin urmare, în mod ideal, o înțelegere cantitativă completă a organului nu poate fi obținută fără cunoașterea detaliată a dezvoltării sale. Acest lucru ne-ar oferi indicii despre logica din spatele succesului său evolutiv. Deși se înțeleg multe despre dezvoltarea inimii, nu putem încă modela acest proces la scara pe care ne-am dori-o. Acest lucru se datorează parțial faptului că nu știm suficient. De asemenea, chiar dacă am ști, un astfel de proiect ar fi dincolo de ceea ce este posibil matematic (vezi povestea lui *Blue Gene* la începutul acestui capitol). Deci, și aici trebuie să adoptăm o abordare „de la mijloc la exterior”. „Mijlocul” în acest caz este organul însuși. Am avut privilegiul de a vedea începutul acestei abordări acum aproximativ 15 ani, în timp ce petreceam timp ca profesor vizitator la Universitatea Auckland din Noua Zeelandă. Peter Hunter de la Inginerie și Bruce Smaill de la Fiziologie colaborau la un proiect migălos. Milimetru cu milimetru, ei înregistrau locația și orientarea fibrelor musculare într-o inimă de câine. După ani de muncă, au avut milioane de puncte de date care puteau fi aranjate într-o structură de grilă care o imita pe cea a inimii originale.

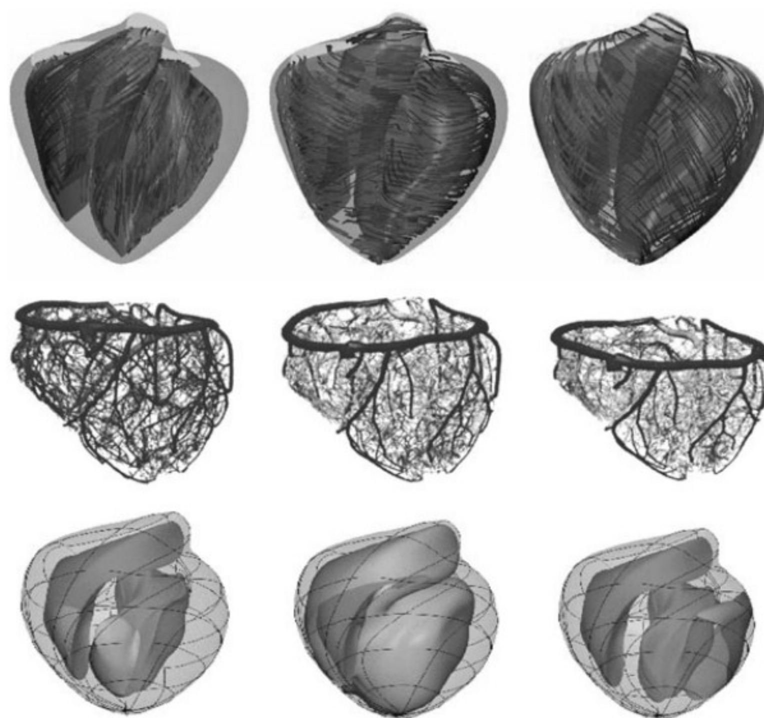


FIG. 6. Trei etape în realizarea unei reconstrucții computerizate a inimii („inima virtuală”).

TOP: modelarea orientărilor și localizării fibrelor musculare în ventriculele inimii. (De la Stevens și Hunter 2003, reprodus cu permisiune).
MEDIU: modelarea vaselor de sânge ale inimii în trei puncte din timpul unei singure bătăi a inimii:
stânga: chiar înainte de contracție, când inima este mai relaxată; mijloc: în timpul contracției, când inima este mai activă înainte
ejectarea sângelui; dreapta, la sfârșitul ejecției sângelui, înainte de începerea relaxării. (De la Smith et al. 2001, reprodus cu permisiune).
JOS: trei etape în excitarea electrică a inimii.
(De la Tomlinson al. 2002, reprodus cu permisiune).

Părțile de sus ale Fig. 6 arată o versiune mai recentă a acestei abordări aplicată unei inimi de porc. O astfel de colecție masivă de date este importantă în sine. Ne permite să creăm modele anatomice virtuale pe care le putem folosi, de exemplu, ca instrument de predare. Dar echipa din Auckland a avut viziuni mult mai mari decât aceasta. Au asamblat baza de date sub forma unui software informatic care a fost, de asemenea, capabil să încorporeze comportamentul contractil (mecanic) al fibrelor musculare, circulația sângelui în inimă (rândul de mijloc al Fig. 6) și proprietățile electrice folosind modele celulare de tipul celor descrise în capitolul 5. Dezvoltările viitoare vor încorpora căi biochimice, control neural, exprimare genică... lista este lungă. Rezultatul este primul organ virtual, o inimă virtuală. Acest proiect este acum urmărit la nivel internațional. Un număr de echipe din diferite părți ale lumii își pun în comun datele, modelarea matematică și ideile. Modelele celulare oferă o implementare impresionantă a abordării de la mijloc la exterior - dar aceasta este și mai impresionantă. Acesta încorporează modelele celulare, astfel încât poate conecta împreună nivelurile celulare și proteice. De asemenea, este capabil să ajungă la nivel genetic. Poate reprezenta diferențe în modelele de exprimare genică, ca între o inimă normală și una bolnavă, și, de asemenea, efectele fiziologice ale unor modificări genetice specifice.

Pictorul belgian Magritte este renumit pentru pictura sa reprezentând o pipă de tutun. Lângă aceasta a pictat textul „*ceci n'est pas une pipe*” (aceasta nu este o pipă). Mesajul era: acesta este doar un tablou. Ei bine, atunci când prezint filme cu inima virtuală în timpul cursurilor, adaug uneori textul „*ceci n'est pas un coeur*” (aceasta nu este o inimă). Dar motivația mea este un pic mai precisă decât a lui Magritte. Chestia este că pipa lui Magritte este descrisă cu acuratețe, dar nimeni nu ar fi înclinat să înceapă să o umple cu tutun. În schimb, în cazul filmelor cu inima, este foarte greu de spus care este real și care este virtual. Simularea este atât de convingătoare.

Dar cât de completă este ea? Impresia de „realitate” este corectă?

Nu știm încă exact câte gene sunt exprimate în inimă, dar este puțin probabil ca numărul să fie mai mic de 5000. Chiar și cele mai complicate modele de celule cardiace nu includ mai mult de aproximativ 100 de mecanisme proteice. Prin urmare, la o estimare aproximativă, reprezentăm doar aproximativ 2% din genele implicate. Cu toate acestea, aceasta generează o reconstrucție extrem de convingătoare a comportamentului electric și mecanic al inimii. Acesta este un bun indiciu al modului în care natura poate fi modulară. Dar ne reamintește și cât de departe trebuie să meargă un astfel de proiect. Apoi vom putea începe analize similare ale celorlalte organe și sisteme ale corpului.

Descompunerea lui *Humpty-Dumpty* în cele mai mici fragmente ale sale, genele și proteinele, a fost destul de dificilă. Dar aceasta a fost probabil jumătatea cea mai ușoară, jumătatea reducționistă, a provocării cu care se confruntă știința biologică. Refacerea lui va fi și mai dificilă. Aceasta este o parte a provocării interesante cu care se confruntă biologia sistemelor.



7 Moduri și chei: Armonie celulară

Ea nu este atât de evident falsă pe cât se afirmă uneori.
John Maynard Smith (1998) despre „Lamarckism”

Familia Silman găsește câteva insule tropicale

Charles Darwin a fost un om al insulelor. Ceea ce îi plăcea la ele era izolarea. Nu îi plăcea izolarea în sine, desigur, dar aprecia șansa de a studia specii care, fiind izolate, se dezvoltaseră în moduri unice. Acesta este modul în care a făcut unele dintre descoperirile cheie care au condus la teoria sa a evoluției prin selecție naturală. El studia forme de viață, în special păsări și țestoase, în Galapagos. Diferitele insule din acest arhipelag de pe coasta Americii de Sud erau mai mult sau mai puțin izolate unele de altele. Prin urmare, speciile de animale de pe aceste insule se distingeau între ele.

A durat ceva timp până când motivele acestei divergențe au devenit clare. În timpul călătoriei în sine, Darwin nu era atât de conștient de importanța lor imensă, încât nici măcar nu a înregistrat insulele de pe care au fost obținute specimenele sale. Abia când a ajuns acasă, ornitologul și ilustratorul, Gould, i-a identificat cintezele. Abia atunci a început să aprecieze variația pe insule. Având în minte acest exemplu, aș dori să vă ofer o altă poveste a Silmanilor. De data aceasta, ei descoperă niște insule pe pământ unde se întâmplă lucruri foarte ciudate. Ca și în cazul lui Darwin, le ia timp să aprecieze semnificația a ceea ce găsesc. Am spus că Silmanii sunt echivalenții pe bază de siliciu ai oamenilor, cu un grad similar de inteligență. Deci, ar fi cel mai natural să ne imaginăm că au o dimensiune similară cu a noastră. De fapt, totuși, natura lor de siliciu le permite să existe în diferite dimensiuni, unele dintre ele fiind atât de mici încât ar putea deveni chiar paraziți ai animalelor de pe pământ. Pentru aceste specii Silman, multe organisme terestre sunt atât de enorme pentru ochii lor, încât cu greu le recunosc ca organisme. Prin urmare, investigația lor asupra biologiei terestre este blocată la nivelul celulelor. Ca și Darwin, ei descoperă un arhipelag de insule tropicale destul de asemănătoare. Temperatura pe tot parcursul anului este de 37°C. Să presupunem, de asemenea, că, la fel ca și verii lor mai mari și îndepărtați din capitolul 3 și, în ciuda dimensiunilor lor mici, ei au tehnologia pentru secvențierea ADN-ului. Pe prima dintre aceste insule descoperă o mare diversitate de specii. Există virusuri, bacterii și eucariote (specii alcătuite din același tip de celule ca și ale tale și ale mele: celule cu nucleu și cromozomi, mitocondrii și ribozomi). Așadar, se pun pe treabă cu mașinile lor de secvențiere a ADN-ului. Ei descoperă o gamă largă de genomi diferiți în viruși și bacterii, dar găsesc și aproximativ 200 de specii de eucariote în care secvențele genomice ale ADN-ului sunt exact aceleași! Cu toate acestea, speciile sunt destul de clar diferite. Unele se mișcă și își schimbă forma. Altele sunt *ciliati* cu cili asemănători părului ondulând în diverse modele pe suprafețele lor. Altele trimit linii lungi de comunicare. Fiecare trăiește în colonii cu caracteristici destul de similare.

Ciudățenia acestor specii constă în faptul că, atunci când se reproduc (în mod asexuat), ele transmit celulelor fiice caracteristicile lor dobândite, cele ale coloniei în care trăiesc. Chiar dacă au exact același ADN, același set de gene ca toate celelalte 199 de specii de pe insulă, ele reușesc în mod regulat să transmită capacitatea lor dobândită de a se mișca, a secreta, a transmite și așa mai departe.

Unul dintre Silmani știe câte ceva despre istoria gândirii biologice pe Pământ. Așa că înțelege imediat că au făcut o descoperire de o importanță dramatică.

”*Știți*”, explică el, ”*în secolele al XIX-lea și al XX-lea a existat o mare dispută aici pe Pământ. Unii spuneau că moștenirea caracteristicilor dobândite este imposibilă, iar alții (inclusiv, în mod curios, atât Darwin, cât și Lamarck, în grade diferite) credeau că este posibilă*”.

„*Mai târziu*”, continuă el, ”*au rezolvat acest argument în favoarea afirmației că este imposibil, deoarece nu s-a constatat niciodată că codul ADN al genomului ar putea fi modificat prin astfel de achiziții de către indivizi. Tot ceea ce se întâmplă fiecărui organism în interacțiunea sa cu mediul nu este transmis urmașilor săi prin codul ADN. Ceea ce ei numeau neo-darwinism se baza pe acest principiu, pe care îl numeau dogma centrală a biologiei. Așadar, ceea ce am descoperit noi i-ar surprinde cu siguranță. Trebuie să investigăm mecanismele implicate*”. Un alt Silman reamintește rolul Insulelor Galapagos în activitatea lui Darwin și le propune să își extindă cercetarea pe o altă insulă, pentru a putea face o comparație. Ceea ce descoperă apoi este și mai uimitor.

A doua insulă prezintă, de asemenea, o diversitate bogată. Și aici există viruși și bacterii cu genomuri diferite. La fel ca pe prima insulă, există aproximativ 200 de specii care au toate același ADN în genomul lor. Dar acest ADN este diferit de cel găsit în grupul echivalent de specii de pe prima insulă! Aceștia se grăbesc să ajungă pe următoarea insulă. Aceeași poveste din nou. Încă o dată, aproximativ 200 de specii de eucariote au ADN identic, dar diferit de cel de pe celelalte insule. Unul dintre Silmani știe că mitocondriile au, de asemenea, ADN care se moștenește. Așa că fac niște cercetări asupra secvențelor de ADN mitocondrial. Din nou, descoperă că modelul diferă de la o insulă la alta, dar este întotdeauna același pe o anumită insulă.

Ei sunt biologi moleculari desăvârșiți, așa că, în cele din urmă, își dau seama ce se întâmplă. Pe fiecare insulă, fiecare specie imprimă un model chimic pe ADN, chiar dacă codul ADN în sine este standard pe toată insula. Prin urmare, atunci când mașinăria celulară exprimă genele, în celulele fiice apare același model de exprimare ca în celula mamă. Chiar dacă secvențele ADN sunt identice pentru toate speciile, modelele de expresie pot fi complet diferite. Acestea sunt cele care produc diferențele dintre specii. Această moștenire a modelelor de expresie are loc de-a lungul generațiilor. Ea este complet robustă.

Unii dintre cititorii mei ar putea fi surprinși să afle că acest lucru este de fapt posibil din punct de vedere chimic, așa cum voi explica puțin mai târziu. În ciuda aparențelor, descoperirea familiei Silman nu ar surprinde de fapt biologii moleculari și geneticienii de astăzi. Dar ei nu știu acest lucru. Ei cred că au descoperit ceva nou și diferit. Deci, ce este de făcut acum?

Silman, cel care a sugerat prima dată investigarea diferitelor insule, are o altă idee strălucită. „*Știți*”, spune el, ”*ceea ce am descoperit explică pe deplin transmiterea caracteristicilor dobândite în cadrul fiecărei specii de pe o insulă. Dar fiecare insulă are un set similar de specii. Cu toate acestea, specia de un anumit tip de pe o insulă are un ADN diferit de cel al speciei echivalente de pe orice altă insulă. De ce se întâmplă acest lucru? Cum au evoluat aceste diferențe? Aceasta trebuie să fie cheia pentru a înțelege ce se întâmplă aici*”.

Deoarece acești Silmani sunt mici, ei apreciază timpul destul de diferit de noi. Anul nostru este ca 100 de ani pentru ei. Prin urmare, le ia mult timp să găsească următorul indiciu al misterului. Efectuând măsurători atente, ei observă că insulele nu sunt complet imobile. Ele se mișcă foarte, foarte încet una față de cealaltă. Acest lucru nu îi surprinde. Ei știu despre plăcile tectonice și cum chiar și continentele uriașe de pe Pământ s-au deplasat.

După câteva sute de ani, observă că două dintre insule se apropie foarte mult una de cealaltă. Atât de aproape încât se poate proiecta un pod de la o insulă la alta.

Mai întâi, există unele probleme cu conectarea podului. Se pare că este nevoie de multe încercări stângace înainte ca podul să fie ancorat într-un tunel de pe cealaltă insulă, și chiar și atunci podul alunecă înainte și înapoi, ca și cum nu ar fi sigur că este bine fixat.

Apoi se întâmplă ceva absolut uluitor. Dintr-o dată, fără avertisment, au loc cutremure simultane pe insulele conectate. Vibrațiile și replicile aproape că îi aruncă de pe insule. De asemenea, se aud țipete înfiorătoare care, dacă ar fi venit de la un Silman, ar fi însemnat cu siguranță o mare durere.

Apoi sunt martorii celui mai remarcabil eveniment dintre toate. Este vorba despre una dintre cele 200 de specii, care până în acest moment li s-a părut destul de plictisitoare. Membrii acestei specii nu păreau să facă nimic (adică, nu păreau să aibă un fenotip foarte specific). Acum, brusc, milioane dintre ele pornesc de pe o insulă și încep să înoate rapid într-un curent cu debit mare peste pod, care este un fel de apeduct închis, pentru a invada tunelul.

Cutremurele încetează, calmul revine, în timp ce invadatorii aleargă mai adânc în tunel. Majoritatea mor în cursă. Doar unul dintre ei supraviețuiește pentru a se atașa de o celulă mare de pe partea cealaltă. În acest moment, o undă de șoc electric se transmite pe suprafața celulei, iar tot ADN-ul speciei *motile* trece brusc în celula mare. Mulți ani mai târziu, insula se împarte în două și apare o altă insulă, mai mică. Aceasta are, de asemenea, multe specii diferite cu un alt genom identic.

Greșeala lui Silman

Înțelegeți, desigur. Milioanele de celule mici și mobile care traversează apeductul sunt spermatozoizi. Una dintre ele întâlnește un ovul și îl fertilizează. Restul de 200 de specii din fiecare insulă sunt celulele diferențiate ale corpului uman, care, desigur, găzduiește și viruși și bacterii. Greșeala Silmanilor a apărut din cauza mărimii lor. Fiind atât de mici, ei au confundat fiecare corp uman cu o insulă, iar toate cele 200 de tipuri de celule ale acestuia cu specii individuale.

Dar greșeala lor are o mare parte de adevăr. Pentru celulele însele, corpul uman este mai degrabă ca o insulă pe care, din punct de vedere evolutiv, sunt prinse. Organismele nu numai că capturează și înrobesc gene, viruși și bacterii, dar capturează și celule întregi.

Gândiți-vă la poveste ținând cont de acest lucru. Totul este biologie standard, cu excepția descrierii celulelor adulte diferențiate ca specii diferite. Prin urmare, descoperirile familiei Silman nu ar surprinde niciun om de știință de pe Pământ. Cu toate acestea, relatarea poveștii în această formă pare șocantă. De ce? În mare parte pentru că „Lamarckismul”, moștenirea caracteristicilor dobândite, este considerat în mod larg și greșit ca fiind antiteza darwinismului. Voi clarifica acest aspect la sfârșitul acestui capitol.

Bazele genetice ale diferențierii celulare

La nivelul organismului, moștenirea între generații a caracteristicilor dobândite pare să fie foarte rară. Dar în organismele pluricelulare există un nivel la care o formă de astfel de moștenire este galopantă. Toate celulele din același organism au același complement de gene[12], moștenite din combinația genetică inițială formată în urma fuziunii spermatozoid-ovul. Cu toate acestea, ele sunt extrem de diferite unele de altele. Celulele osoase diferă de celulele nervoase, celulele pancreatice de celulele pielii, celulele hepatice de celulele inimii.

Cum se explică aceste diferențe moștenite? Totul se reduce la faptul că, deși codul ADN este același în fiecare celulă, în fiecare tip de celulă intră în joc gene diferite, iar genele sunt, de asemenea, exprimate diferit - care gene sunt exprimate când este diferit, iar modul în care sunt exprimate este, de asemenea, diferit. Muzicianul cântă întotdeauna la aceeași orgă cu 30 000 de tuburi (genomul), dar o cântă foarte diferit în fiecare tip de celulă.

Aceste tipuri specializate de celule din organism au o caracteristică remarcabilă. Atunci când se divid pentru a genera celule noi, ele transferă celulelor fiice informațiile referitoare la modelul lor dobândit de expresie genică. Aceasta se numește moștenire epigenetică. Aceasta nu depinde de diferențele în secvențele de ADN.

ADN-ul este, desigur, transmis celulelor fiice, dar nu acesta este motivul pentru care acestea devin celule hepatice, celule cutanate sau orice altceva. Mai degrabă, este un nivel suplimentar de modelare care este impus peste ADN-ul în sine care face diferența aici. ADN-ul poartă o formă de

12 Excepție fac celulele germinale, care au doar jumătate din codul ADN.

marcare chimică care este diferită pentru fiecare tip de celulă. Acest lucru asigură transmiterea modelelor de expresie genetică specifice fiecărui tip de celulă de-a lungul generațiilor de celule.

Unul dintre aceste mecanisme de marcare implică un proces chimic numit metilare a citozinelor (C-ul codului ADN). Acest mecanism chimic particular de amprentare a genelor este bine înțeles. Există și altele care nu sunt încă bine înțelese. În plus față de amprentarea genetică, celulele primesc, de asemenea, semnale de la organismul însuși. Un grup de celule pancreatice transferate în creier, de exemplu, vor continua să acționeze ca celule pancreatice, dar în afara corpului își vor pierde funcția pancreatică. Cu toate acestea, amprentarea genetică rămâne. Acest lucru pare să fie permanent.

Procesele implicate aici sunt fascinante. Celulele embrionare de piele care se întâmplă să se afle în regiunea suprafeței corpului unde se va forma un ochi sunt induse să își schimbe amprenta de expresie astfel încât să se transforme în tipul de celule care formează o lentilă. Dirijorul poate, ca să spunem așa, să transforme un flautist umil într-un trompetist magnific!

Nu trebuia să fie așa. Cu aproximativ un secol în urmă, August Weissman, unul dintre inițiatorii ideilor moderne despre gene, a considerat că este mai probabil ca, în loc ca celulele diferențiate să aibă întregul complement de gene, acestea să le aibă doar pe cele necesare pentru a exprima funcția tipului de celulă. Astfel, o celulă hepatică ar avea în nucleul său un complement de ADN diferit de cel al unei celule cardiace. Această idee a fost o versiune mai veche a „genelor pentru orice”. Existau gene pentru celulele cardiace, gene pentru celulele pancreatice, gene pentru celulele nervoase și așa mai departe.

La acea vreme, aceasta părea ideea cea mai simplă și mai probabilă. Dacă presupunem că fiecărei funcții trebuie să îi corespundă un set de gene, atunci ar fi logic să separăm genele în funcție de funcțiile pe care le codifică și să includem în celulele cu un anumit set de funcții doar genele necesare acelor funcții. Aceasta rezolvă problema modului în care sunt transmise caracteristicile specifice tipului de celulă. Acum știm că lucrurile stau diferit. Și știm și de ce - relația dintre gene și funcții este complexă. Genele joacă roluri în multe funcții diferite. Tiparele, nu doar genele individuale, sunt cele care contează.

Ce deosebește o celulă cardiacă de, să zicem, o celulă pancreatică? Nu depinde atât de mult de genele care sunt activate. Depinde de măsura în care acestea sunt activate, în comparație cu alte gene. În prezent, existența acestor așa-numite mecanisme de moștenire epigenetică în tipurile de celule adulte diferențiate este bine stabilită. Atât de mult încât sugerez că trebuie să inversăm gândirea obișnuită cu privire la această problemă. Nu ar trebui să ne întrebăm cum se poate întâmpla acest lucru în celulele adulte diferențiate, ci mai degrabă cum un astfel de mecanism natural și util ajunge să fie suprimat în celulele germinale. Poate că nu este complet suprimat. Se poate concepe că o astfel de marcare chimică a genelor este implicată în formele rare de moștenire „lamarckiană” a speciilor, discutate în capitolul 4.

Întrebarea interesantă, pe care Maynard Smith a înțeles-o pe deplin, este de ce fenomenul este atât de rar în moștenirea liniei germinale. Nu există niciun motiv evident pentru care acesta să nu fi fost foarte comun. Celulele care sunt prinse în același organism pluricelular îl folosesc în mod liber. Dar, pentru ca dogma biologică centrală să fie corectă, moștenirea prin intermediul celulelor germinale nu trebuie să utilizeze acest mecanism.

Dar asta înseamnă să punem carul înaintea boilor. De ce evoluția a făcut ca dogma centrală să fie aproape invariabil corectă? De ce o formă „lamarckiană” de moștenire înflorește în coloniile tuturor tipurilor de celule ale organismelor pluricelulare, cu singura excepție a celulelor germinale?

Maynard Smith (1998) a oferit o posibilă explicație. El scrie: „*majoritatea modificărilor fenotipice (cu excepția celor învățate) nu sunt adaptative: ele sunt rezultatul rănilor, bolilor și bătrâneții. Un mecanism ereditar care să permită unui părinte să transmită astfel de modificări urmașilor săi nu ar fi favorizat de selecția naturală*”.

Nu sunt atât de sigur de acest lucru. De asemenea, majoritatea modificărilor genotipice (mutațiile) nu sunt adaptative. Ele sunt, de obicei, la fel de rele ca rănile, bolile și bătrânețea, motiv pentru care selecția naturală le respinge pe majoritatea. Dacă selecția naturală poate fi atât de eficientă în filtrarea modificărilor genotipice negative, ar fi putut fi eficientă și pentru modificările

fenotipice negative. Moștenirea „lamarckiană" nu ar exclude selecția darwiniană. Ea ar completa-o, oferind încă o sursă de diversitate.

Dacă natura ar fi putut utiliza acest mecanism, cu siguranță ar fi făcut-o. Așadar, ne întoarcem la întrebarea: de ce este atât de complet suprimată în celulele germinale? Bănuiala mea este că răspunsul s-ar putea afla undeva în dezvoltarea complexității biologice deasupra nivelului celular. Se pare că moștenirea epigenetică primește frâu liber atunci când celulele se reunesc în marile colonii care formează organismele pluricelulare.

Moduri și chei

În cea mai mare parte a istoriei evoluției, speciile pluricelulare nu au existat. Este aproape sigur că în primele două miliarde de ani acestea nu au apărut, iar ele au apărut în mare abundență abia în momentul exploziei cambriene, acum aproximativ 530 de milioane de ani. Așadar, ele au existat doar 13%, poate cel mult 15%, din perioada de patru miliarde de ani în care se crede că a existat viață pe Pământ. Nu putem fi siguri în totalitate de acest moment, deoarece primele forme multicelulare nu ar fi lăsat fosile. Dar formele multicelulare au apărut relativ recent.

Caracteristica lor este ceea ce voi numi armonie celulară: într-un organism sănătos, ele trebuie să coopereze într-un mod armonios în interesul întregului, în ciuda faptului că au, de asemenea, propriile interese „egoiste" care, dacă li se dă frâu liber, duc la boli precum cancerul. Spun „trebuie să coopereze" deoarece, la fel ca genele (a se vedea citatul de la începutul capitolului 1), „toate sunt în aceeași barcă". Oricum a apărut cooperarea, ea este necesară.

Există o analogie cu dezvoltarea modurilor și a clapelor muzicale. În cea mai mare parte a istoriei muzicale umane, ritmul și melodia au fost caracteristicile cheie.

Ceea ce numim modurile medievale erau perfect adecvate pentru muzica care implica o singură linie melodică cu suport ritmic. Acestea au fost utilizate pentru cântecul gregorian simplu în biserici și, aproape sigur, în muzica populară nereligioasă. De exemplu, putem identifica utilizarea acestor moduri în cântecele frumoase și erotice ale trubadurilor din secolele al XI-lea și al XII-lea. Același lucru este valabil pentru multe forme timpurii de muzică din întreaga lume, deși modurile (aranjamentul notelor în cadrul unei octave) pot diferi semnificativ de modurile medievale occidentale. Existau multe variații posibile în cerințele acestui tip de muzică. Muzica tradițională japoneză, coreeană sau indiană sună foarte ciudat pentru urechile occidentale.

Dar apoi moda s-a schimbat. S-a cerut ca mai multe voci sau instrumente să cânte și să cânte, nu la unison, ci în toate formele complexe de interrelaționare pe care le numim armonie polifonică. Ca răspuns la aceste cerințe s-au dezvoltat clapele muzicale moderne. Marele avantaj al acestor tonalități este că, cu condiția ca fiecare parte muzicală să fie scrisă în aceeași tonalitate și să fie respectate anumite reguli privind intervalele, rezultatele sunt foarte armonioase. Modurile medievale, însă, nu au dispărut. Ele au fost asimilate, la fel cum organismele unicelulare nu au dispărut atunci când au evoluat formele pluricelulare.

Armonia pluricelulară

Putem obține un indiciu din această metaforă? Ar putea moștenirea epigenetică și excluderea sa din linia celulelor germinale să fie o cerință a armoniei multicelulare? Trebuie ca toată muzica celulară să fie în aceeași cheie?

Numărul exact de tipuri de celule la om este discutabil. Totul este o chestiune de definiție. Un proiect care încearcă să modeleze toate tipurile de celule din organism (Human Physiome Project) estimează că există aproximativ 200, toate având modele de expresie genică complet diferite. Ar fi chiar mai multe dacă s-ar lua în considerare variații mai fine, cum ar fi cele care apar în diferite regiuni ale inimii și despre care se crede că protejează inima împotriva aritmiilor fatale.

Așadar, avem un cor, sau o orchestră, de aproximativ 200 de indivizi. Numărul exact nu este prea important. Important este că este mare și că gama modelelor de expresie a genelor este, prin

urmare, de asemenea mare și variată. Modelele lor trebuie să fie, de asemenea, armonioase în contextul organismului ca întreg. Ele sunt toate în aceeași barcă: se scufundă sau înoată împreună. Perturbarea armoniei lor ar avea consecințe grave. S-a ajuns la această armonie după mai mult de două miliarde de ani de experimente. Poate că nu este perfectă, dar de cele mai multe ori funcționează.

De asemenea, am văzut că fiecare tip de celulă este atât de complex încât marea majoritate a genelor sunt exprimate în mai multe tipuri de celule. Prin urmare, este logic ca toate celulele din organism să aibă același complement genetic și ca codificarea tipului de celulă să fie transmisă prin marcarea genei, mai degrabă decât prin complementul genetic.

Acesta poate fi un context util în care să abordăm problema moștenirii germinale. Să ne gândim ce s-ar întâmpla dacă moștenirea liniei germinale ar reflecta schimbările adaptative ale tipurilor de celule individuale. Având în vedere că toate tipurile de celule derivă în cele din urmă din celulele fuzionate ale liniei germinale, care ar fi efectul? În mod clar, ar fi modificarea modelelor de expresie în aproape toate tipurile de celule. Nu ar exista nicio modalitate de a transmite o îmbunătățire, să zicem, a funcției cardiace generației următoare prin marcarea genetică a celulelor germinale fără a influența, de asemenea, modelele de expresie genetică în multe alte tipuri de celule din organism. Și, desigur, nu există nicio garanție că ceea ce este benefic pentru o celulă cardiacă va fi la fel și pentru o celulă osoasă sau hepatică. Dimpotrivă, există șanse ca o adaptare benefică pentru un tip de celulă să fie nocivă pentru altul.

Această problemă este frecvent întâlnită în industria farmaceutică. Dezvoltăm medicamente pentru o acțiune asupra unui tip de celulă din organism, cum ar fi o celulă renală. Din păcate, aceste medicamente influențează și multe alte celule. Celulele care exprimă aceleași gene nu pot evita să fie, de asemenea, sensibile la aceleași medicamente. Rezultatul poate fi o perturbare gravă a armoniei delicate dintre celulele organismului. În cazul unui medicament, numim acest lucru un efect secundar.

Efectele secundare reprezintă o problemă serioasă, într-adevăr, ele sunt adesea debilitante și uneori fatale. Același lucru ar fi valabil și pentru modificările genetice caracteristice dobândite. Prin urmare, este mult mai bine să lăsăm influențele genetice ale selecției naturale să se exercite asupra celulelor nediferențiate, lăsând procesul de diferențiere să se ocupe de reglajul fin necesar pentru a codifica modelul de expresie genetică adecvat fiecărui tip de celulă. Selecția naturală a codului liniei germinale determină cheia armonică generală, în timp ce moștenirea epigenetică a tipurilor individuale de celule determină rolul acestora.

Dacă această explicație este corectă, nu ne așteptăm neapărat ca ea să fie 100% eficientă. Se poate concepe că unele modificări ale modelelor de expresie genică pe linia germinală ar putea fi atât de benefice pentru organism în ansamblu, în ciuda efectelor dăunătoare asupra câtorva linii celulare, încât rezultatul ar favoriza selecția. Acest lucru ar putea explica puținele cazuri în care moștenirea „Lamarckiană” de pe linia germinală pare să fi avut loc (capitolul 4). De asemenea, aceasta motivează căutarea altor cazuri. Predicția ar fi că aceasta va apărea la speciile pluricelulare numai atunci când este benefică pentru armonia intercelulară generală. Ar putea fi mai probabil să apară la speciile mai simple. Acest lucru are sens în ceea ce privește cele câteva exemple pe care le-am găsit până acum (Maynard Smith 1998).

O notă istorică despre „Lamarckism”

Povestea din acest capitol poate părea șocantă din motive care sunt oarecum diferite de cele din alte capitole. De ce se întâmplă acest lucru?

Răspunsul este o serie de rețineri și de neînțelegeri grave cu privire la Lamarck și la „Lamarckism”. Cuvântul în sine este aproape interzis în gândirea biologică actuală și, atunci când este folosit, este aproape întotdeauna un termen de denigrare. A fi acuzat de „lamarckism” în științele biologice este aproape la fel de rău ca și crearea unui demon al lui Maxwell (încălcarea legilor termodinamicii) în științele fizice.

Există o percepție larg răspândită conform căreia Darwin și Lamarck s-au luptat pentru această problemă a mecanismelor moștenirii. Adevărul este că niciunul dintre ei nu știa nimic despre astfel de mecanisme. Marea realizare a lui Darwin a fost să propună un proces prin care, indiferent de mecanismele de moștenire, selecția oarbă ar putea genera noi specii. El a respins ideea lui Lamarck conform căreia evoluția are un impuls inerent. Atât Darwin, cât și Lamarck au absorbit ideea de moștenire a caracteristicilor dobândite (utilizare și neutilizare) de la alții, deoarece aceasta era presupusă în mod obișnuit din timpuri imemoriale.

Este adevărat că Darwin a fost mai puțin entuziasmat de această idee, dar este un accident nefericit al istoriei faptul că numele lui Lamarck a fost identificat în mod universal cu o idee pe care nu a inventat-o el și că această idee este acum considerată ca fiind antiteza evoluției darwiniste prin selecție naturală. Nici Darwin și nici Lamarck nu ar recunoaște această parodie a istoriei gândirii biologice, deși din motive destul de diferite, Darwin a fost extrem de disprețuitor față de Lamarck atunci când a descris cartea lui Lamarck din 1809 (Lamarck 1994) ca fiind „un adevărat gunoi".

În prezent, termenul „lamarckism" pentru moștenirea caracteristicilor dobândite ne este complet atribuit. Prin urmare, îl voi folosi aici, recunoscând pe deplin nedreptatea făcută lui Lamarck însuși, care ar fi mai bine și mai corect amintit pentru că a introdus primul termenul „biologie" și l-a stabilit ca știință separată.

Cartea monumentală a lui Mayr (1982) restabilește echilibrul acestei istorii particulare. Pentru cititorii vorbitori de limbă franceză, la fel face și Pichot (1999). Această istorie este motivul pentru care în această carte folosesc întotdeauna „Lamarckism" între ghilimele. Încurcătura este de așa natură încât este destul de dificil să se definească cu precizie ce se înțelege. Eu îl urmez pe Maynard Smith (1998: 11) în utilizarea termenului pentru a se referi la mecanismele de moștenire care contrazic ipotezele stricte ale neodarwinismului. Maynard Smith încadrează toate exemplele la care mă refer în această categorie, inclusiv moștenirea diferențierii celulare.

Acesta este, de asemenea, un punct potrivit în care să mă refer la contribuțiile importante care au fost aduse de oamenii de știință francezi moderni cu privire la multe dintre problemele din această carte. Pe lângă Pichot, cartea *Ni Dieu ni gene* („Nici Dumnezeu, nici genele") a lui Kupiec și Sonigo (2000) a fost influentă. Și am recunoscut deja datoria față de cartea lui Francois Jacob, *La Logique da vivant*, deși sunt în mod clar în dezacord cu noțiunea sa de program genetic.



Compozitorul: Evoluția

Nu avem o teorie a interacțiunilor și până când nu o vom avea nu vom putea avea o teorie a dezvoltării sau o teorie a evoluției.
Dover 2000

Sistemul de scriere chinezesc

În genomul uman există 20-30 000 de gene, care se combină pentru a produce efecte la toate nivelurile organismului. Numărul de moduri în care acestea se pot combina este enorm, după cum am constatat în cap. 2. Acolo am folosit comparația cu o orgă cu tuburi.

Există o altă invenție umană care are aproximativ același număr de componente. Este vorba despre sistemul de scriere chinezesc, utilizat și în Taiwan, Japonia și Coreea, iar anterior și în alte țări din Asia de Est. Caracterele chinezești sunt imagini stilizate care încap în spațiul unui pătrat. Șirurile acestor pătrate pot fi utilizate pentru a reprezenta secvențe de cuvinte într-o limbă. Fiecare imagine are o semnificație; în unele cazuri, semnificația este ușor legată de imagine.

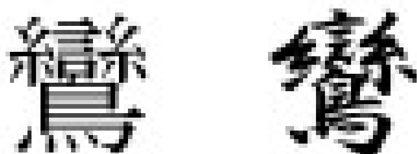
Caracterul pentru un munte, de exemplu, este o serie de trei vârfuri, cel mai mare în mijloc. Putem, cu puțină imaginație, să vedem în el ceva asemănător unui lanț muntos. Din punct de vedere istoric, acest desen semăna cu un desen de munte făcut de un copil. Iată versiunea sa modernă în două fonturi diferite, pătrat și cursiv.



Cu toate acestea, în majoritatea cazurilor, sensul este mai puțin ușor de văzut. Aceasta necesită o cunoaștere considerabilă a convențiilor. Astfel, persoanele care nu au crescut într-o țară care utilizează aceste caractere au mari dificultăți în a le învăța. Impresia inițială este aceea a unei amestecături arbitrare. Occidentalii se întreabă în mod natural cum de oamenii pot fi atât de nebuni încât să folosească acest sistem de scriere în locul unui alfabet.

Mirarea crește. Să înveți cele aproximativ 2 000 de caractere necesare pentru o fluență de bază este destul de greu. Apoi se descoperă că, din punct de vedere istoric, au existat aproximativ 40 000 de caractere[13], dintre care aproape 10 000 supraviețuiesc în uzul modern educat. Potrivite pentru un amator, dicționarele mele de chineză, coreeană și japoneză sunt mai modeste. Fiecare conține doar aproximativ 5 000-7 000 de caractere.

Unele sunt diabolic de complexe. Caracterul folosit pentru a indica „imperial”, care la origine este o pasăre mitică fabuloasă, necesită 30 de liniuțe separate de pensulă sau stilou pentru a fi reprodus.[14] Iată-l folosind aceleași două fonturi ca pentru „munte”.



13 Kangxi zidian, un dicționar în 42 de volume publicat în China în 1716, enumeră peste 40 000 de caractere.

14 Acest caracter este aproape învechit și este acum întâlnit cel mai frecvent în numele unui călugăr budist celebru, Shinran (1173-1262).

Numărul de moduri posibile în care 30 de liniuțe ar putea fi aranjate pentru a produce caractere este astronomic de mare; 30-40 000 este de fapt un număr foarte mic în comparație cu ceea ce ar fi teoretic posibil[15].

Acest lucru sugerează deja că există mult mai multă ordine în sistem decât ar putea părea la prima vedere. Și așa și este. Caracterul reprodus mai sus este format din doar patru caractere mai simple, dintre care unul se repetă, astfel încât sunt de fapt doar trei. Acestea au semnificații simple:

fir

糸

vorbire

言

și pasăre

鳥

Toate cele 30-40 000 de caractere cunoscute sunt formate din combinații ale acestor elemente de bază. Acestea sunt doar 200-300; majoritatea sunt caractere cu semnificații specifice de sine stătătoare. Un număr și mai mic, în jur de 100, apar foarte frecvent. „Thread” și «speak», de exemplu, apar în sute de caractere.

Așadar, prima etapă constă în învățarea a o sută sau două de caractere mai simple. Astfel echipat, se pot vedea deja modele caligrafice, uneori reflectate și în sens, în toate celelalte. Acesta este ceea ce am putea numi un sistem modular. La prima întâlnire, complexitatea pare copleșitoare. Apoi se constată că elementele mai simple sunt reutilizate la nesfârșit pentru a crea această impresie.

Modularitatea în gene

Până acum, cititorul trebuie să fie familiarizat cu jocurile jucate în această carte și sper că v-ați bucurat de ele. Dacă ați ghicit că această digresiune în modularitatea caracterelor chinezești este un preludiu la explorarea modularității vieții și a modului în care aceasta a evoluat, ați ghicit corect. Ca și în cazul caracterelor chinezești, la fel și cu viața: iată din nou un sistem modular. Iar modularitatea sa este cheia pentru a înțelege modul în care a evoluat. Genele, știm, sunt întinderi lungi de cod ADN. Fiecare este construit din module mai mici, ca o mozaic. Nu știm exact câte astfel de module există, dar pare că ar putea exista doar o mie sau două. Deci, aceste module de bază trebuie să fie partajate de un număr mare de gene. Codurile genetice împărtășesc o altă caracteristică cu caracterele chinezești. Deși, din punct de vedere istoric, modulele ar fi putut avea funcții simple (semnificații), sistemul în ansamblu nu este deloc simplu și direct. Într-adevăr, în timp ce ne așezăm să încercăm să-l rezolvăm, prima noastră impresie este de o mizerie groaznică. Problema este: evoluția. Pe măsură ce genomii (limbile) au evoluat, la fel și funcțiile (semnificațiile) s-au schimbat. Și s-au schimbat în moduri care sunt frecvent arbitrare în raport cu funcțiile (semnificațiile) originale. Formele genetice și culturale de evoluție împărtășesc această mizerie sau, pentru a folosi un termen mai puțin peiorativ, inventivitatea. Căci printr-o serie complicată de improvizații, natura a ajuns la uriașa diversitate a vieții așa cum o cunoaștem. Intricarea încurcată este mama invenției naturii. Ideea de metaforă este importantă și aici. O

15 Dacă fiecare liniuță de creion sau pensulă poate avea cinci orientări diferite (verticală, orizontală, două diagonale și nicio liniuță), atunci există aproximativ 10^{21} (1000 de miliarde de miliarde) de caractere posibile cu 30 de liniuțe, chiar și fără a lua în considerare lungimea liniuței. Dacă se adaugă, să zicem, patru lungimi diferite ale liniuțelor, numărul crește la 10^{37}. Deoarece numărul real este doar de ordinul a 4 x 10, raportul dintre posibil și real este de aproximativ 10^{33}.

metaforă schimbă aplicabilitatea unui cuvânt sau a unei fraze. Pe baza acestei abordări, putem spune că, pe măsură ce genomul s-a dezvoltat, natura a trecut de la o metaforă la alta. A jefuit cufărul de comori al vechilor module ADN pentru a forma noi combinații și a da genelor vechi noi funcții. Speciile cu urechi, ochi, picioare, aripi generează astfel de funcții folosind gene care au pornit la creaturi care nu au avut niciodată astfel de ambiții. Natura rareori creează module complet noi; deci, multe dintre module sunt extrem de vechi. Ele au evoluat foarte devreme. Rezultatul este că genomii chiar și ai speciilor care sunt foarte îndepărtate în arborele evoluției au multe secvențe în comun. Mai mult de 99% din genele noastre au o copie înrudită la șoarece. În ciuda a 500 de milioane de ani de separare evoluționistă, jumătate din genele unei moluște de mare corespund, de asemenea, cu cele pe care le avem.

Nu ar trebui să fim induși în eroare de acest lucru. Comentatorii populari din mass-media vorbesc despre diferențele procentuale mici dintre genomul uman și cel al șoarecilor, ca și cum ar spune că noi doi suntem foarte puțin diferiți de un șoarece. Este păcat că nu s-au uitat la calculele din capitolul 2. Micile diferențe în secvență pot codifica diferențe enorme în funcții. Se crede că toate diferențele dintre rasele umane din întreaga lume sunt codificate de doar 0,1 % din genomul uman (International_HapMap_Consortium 2005): doar câteva milioane de variații, dintre care poate doar o jumătate de milion pot fi importante pentru evaluarea tendințelor de sănătate și de îmbolnăvire. Aceste cifre par minuscule dacă sunt luate ca o fracțiune a întregului. Dar ele devin uriașe de îndată ce luăm în considerare numărul de moduri în care genele afectate pot interacționa între ele și restul genomului. Acesta este motivul de bază al eșecului relativ al geneticii în disecarea trăsăturilor complexe ale bolilor.

Rețele gene-proteine

Uneori spunem lucruri de genul: „*Această genă face așa și așa*”. Dar acest tip de afirmație tinde să inducă în eroare. O genă va face o înclinare într-un set de circumstanțe și alta dacă circumstanțele se schimbă. Într-adevăr, ar fi mai util să evităm să spunem că genele nu fac absolut nimic; mai degrabă, genele sunt folosite. Ele funcționează sub control. Există reglementare, după cum spun biologii. Condițiile din mediul celular vor activa sau dezactiva o genă în diferite grade.

Genele sunt controlate de proteine. La rândul lor, aceste proteine sunt codificate de alte gene. Aceste alte gene pot fi la rândul lor activate de alte proteine codificate de alte gene. Sistemul depinde de rețele masive de astfel de interacțiuni genă-proteină-genă-proteină . . . etc. . . . . interacțiuni. Acestea sunt adesea numite rețele de gene. Rețele gene-proteine ar fi mai bine (amintiți-vă exemplul din capitolul 5 privind modul în care sunt generate ritmurile circadiene).

Terminologia contează. Vorbirea despre „rețele cu 4 gene” sporește impresia unui program care se află în totalitate în gene și controlează dezvoltarea și menținerea vieții. Nu există un astfel de program (Capitolul 4). Genele nu pot face ceea ce fac fără proteine. Iar proteinele, de asemenea, nu sunt agenți liberi. Ele răspund influențelor din restul organismului și, în cele din urmă, și din mediu. Acesta este modul în care se întâmplă ceea ce numim „cauzalitate descendentă”. Deci, chiar dacă vorbim despre rețele genă-proteină, trebuie să fim atenți. Acestea nu sunt rețele care funcționează independent de procesele de nivel superior. Rețelele complexe de acest fel au proprietăți care sunt importante atât în evoluție, cât și în dezvoltare. Modularitatea lor este crucială. Acest lucru le permite să fie reutilizate în multe situații diferite. De asemenea, înseamnă că comutarea lor poate fi schimbată fără a perturba rețeaua în sine. Luați în considerare o genă care este implicată în activarea rețelei responsabile pentru dezvoltarea unui ochi de mamifer. Să presupunem că o transferăm la o insectă. Ce se întâmplă? Ochii insectelor sunt structurați foarte diferit de cei ai mamiferelor. Nu contează: gena transferată trece la activarea dezvoltării ochiului insectei. Din nou, luați în considerare genele insectelor care comută module implicate în producerea picioarelor. Să presupunem că o transferăm într-o regiune diferită a genomului acelei insecte. Să zicem că alegem regiunea în care se găsesc în mod normal genele care comută module care declanșează producerea unei aripi. Ce se întâmplă? Apare un picior în locul nepotrivit. Cum înțelegem astfel de rezultate experimentale? Rețelele genă-proteină constituie subsisteme modulare care sunt remarcabil de

robuste și adaptabile. Nu este o exagerare să spunem că descoperirea unor astfel de rețele „de organizare” ne-a transformat viziunea asupra evoluției. Înainte de revoluția genetică, anatomistii și embriologii timpurii subliniaseră asemănările de formă între animale atât de diferite precum șerpii, insectele, crabii și oamenii. Ei au identificat o anumită organizare segmentală pe care au văzut-o ca fiind comună unei game de specii. Înțelegerea noastră a geneticii acestor fenomene confirmă în mare măsură ideile lor. Organizarea segmentală a coloanei vertebrale umane are într-adevăr aceeași origine cu cea a unui șarpe. Există o rețea moleculară de control subiacentă. Se bazează pe ceea ce se numesc g*ene hox*. O *genă hox* poate „controla” rețele care implică mii de alte gene și proteine. De aceea, este adesea denumită genă „maestru”. Și aici vedem cum presupunerile sociale și psihologice intră în munca noastră științifică. Gena **hox** nu „știe” cu adevărat ce face rețeaua, cu atât mai puțin își impune voința asupra rețelei. Rolul său este critic într-un proces biologic important, dar nu este stăpânul acelui proces; este doar declanșatorul. Declanșează funcționarea unei rețele mari și complexe. Dar o face „orb”. Dacă este pusă într-o poziție pentru a declanșa o altă rețea într-o altă specie cu același model „de declanșare”, o va face.

Redundanță de siguranță

A doua proprietate importantă a acestor rețele este robustețea, uneori denumită și redundanță. Redundanța este baza necesară a robusteții.

Să presupunem că există trei căi biochimice A, B și C, prin care o anumită moleculă necesară, cum ar fi un hormon, poate fi produsă în organism. Și să presupunem că genele pentru A cedează. Ce se întâmplă? Eșecul genelor A va stimula *feedback*-ul. Această reacție va afecta ceea ce se întâmplă cu seturile de gene B și C. Aceste gene alternative vor fi utilizate mai intens. În jargon, avem aici un caz de reglare prin *feedback*; *feedback*-ul reglează în sus nivelurile de expresie ale celor două gene neafectate pentru a compensa genele care au fost eliminate.

În mod clar, în acest caz, putem compensa chiar și două astfel de eșecuri și să fim în continuare funcționali. Numai dacă toate cele trei mecanisme eșuează, sistemul în ansamblul său eșuează. Cu cât un organism dispune de mai multe mecanisme compensatorii paralele, cu atât funcționalitatea sa va fi mai robustă (sigură în caz de defecțiune). Inginerii, de exemplu, utilizează aceleași principii în construirea sistemelor de control ale aeronavelor.

Evoluția are nevoie de acest tip de robustețe chiar mai mult decât proiectanții de aeronave. Ea trebuie să fie capabilă nu numai să conceapă un nou „avion”, ci și să facă acest lucru în timp ce avionul original și toate cele intermediare continuă să „zboare”.

Să explorăm un exemplu de acest tip de rezervă. Figura 7 folosește modelul de ritm cardiac pe care l-am văzut deja (în capitolul 5). Ca și în Fig. 3, traseul de sus arată tensiunea celulei pe măsură ce celula model 'bate' pe o perioadă de 12 secunde. Traseele din mijloc și de jos arată activitățile a două canale proteice. Unul este un canal de sodiu (traseul din mijloc). Celălalt (jos) este același canal mixt de cationi ca înainte. La începutul activității *pacemaker*-ului, canalul de sodiu este de aproximativ șase ori mai activ decât canalul mixt. Deci, oscilația sa în timpul fiecărui ciclu este mult mai mare. După două secunde, canalul de sodiu a fost redus în activitate cu 20%. Având în vedere rolul său mare, ne-am putea aștepta la o reducere substanțială a ritmului. De fapt, schimbarea ritmului este atât de mică încât nu poate fi detectată ușor pe acest grafic. Ce s-a întâmplat? Pe măsură ce canalul de sodiu este redus, canalul mixt de cationi preia rolul său. În acest experiment, și-a dublat aproape activitatea. În acest fel, a înlocuit complet activitatea pierdută de canalul de sodiu. În continuare, să vedem ce se întâmplă dacă canalul de sodiu este redus și mai mult. Să-l reducem cu 40% la 4 secunde, cu 60% la 6 secunde și cu 80% la 8 secunde; și apoi, la 10 secunde, să-l eliminăm complet. Ce se întâmplă? Acum există o scădere detectabilă a frecvenței. Dar efectul este mic. Acest lucru se datorează faptului că canalul mixt de cationi transportă acum la fel de mult curent ca și înainte de canalul de sodiu. Pentru o funcție importantă ca acest ritm cardiac, există mai multe mecanisme de rezervă. Există atât de multe, de fapt, încât fiziologii au dezbătut timp de decenii despre „Care este adevăratul mecanism *pacemaker*?”. Răspunsul este „Depinde”. Depinde de specie, depinde de condiții, depinde de mecanismele de control. Să

presupunem că alergi într-o cursă sau anticipezi întâlnirea cu un iubit. Inima ta bate mai repede. Echilibrul activității proteinelor se schimbă. Sau să presupunem că experimentezi un șoc profund. Inima încetinește și aproape ai stop cardiac. Din nou, echilibrul se schimbă, dar într-un mod diferit. Acest generator de ritm este esențial pentru viață. Dacă începe să cedeze sau nu poate antrena restul inimii într-un ritm regulat, moartea cardiacă subită se apropie. Este firesc ca sistemele de rezervă să intre în joc.

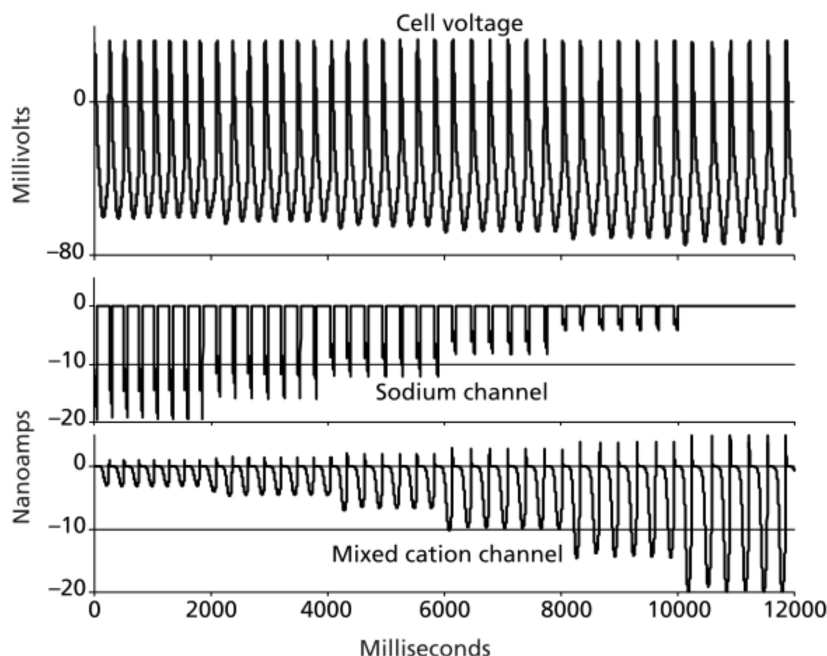


FIG. 7. Simularea unui efect de „knock-out genetic” (bazat pe Noble et al. 1992) care arată un mecanism de robustețe în stimulatorul cardiac al inimii. Pe măsură ce proteina canalului de sodiu este redusă progresiv și în cele din urmă „eliminată” (urma din mijloc), proteina canalului cationic mixt preia rolul său (urma de jos). Rezultatul este că ritmul inimii este menținut.

Pacte faustiene cu diavolul

S-ar putea să nu fie ușor pentru o specie să se transforme în alta. Imaginați-vă peștii evoluând pentru a deveni specii de uscat. Este ușor de văzut cum apar probleme pe măsură ce aripioarele devin picioare și este nevoie de plămâni. Cumva, procesul evolutiv a ajuns acolo. Cum? Aproape sigur, caracteristicile de modularitate și redundanță au fost esențiale. Este posibil să se integreze rețelele gene-proteine preexistente în noile rețele de control fără a le perturba prea mult. Aceasta este modularitatea.

Să presupunem că apar mutații în anumite mecanisme, iar în cele din urmă acestea sunt selectate pentru funcții destul de diferite de cele pe care le susțineau inițial. Cum să menținem atunci funcția pe care au îndeplinit-o inițial? Ceea ce erau mecanisme de rezervă devin acum principale. Aceasta este valoarea redundanței. Aceasta este explicația de bază pentru modul în care natura își poate modifica „designul aeronavei”, asigurându-se în același timp că aeronava continuă să funcționeze.

Desigur, evoluția este un proces orb. Privind în urmă, putem spune că anumite module și mecanisme redundante au fost extrem de importante în anumite evoluții. Asta nu înseamnă că totul a fost stabilit dinainte. La fel cum inima oscilează fără un oscilator specific care să o acționeze, la fel și evoluția funcționează fără un plan general. Procesul va conduce uneori, de fapt frecvent, pe alei fără ieșire (pe acolo se află extincția - soarta marii majorități a speciilor) sau la ceea ce eu numesc „pacte cu diavolul”.

Acestea sunt ceea ce noi, retrospectiv, am numi defecte de proiectare, dar care, din punct de vedere evolutiv, sunt prețul inevitabil plătit pentru multe evoluții de succes. Ele seamănă cu pactul lui Faust cu diavolul. Reamintim că, în această poveste, Faust a obținut de la diavol ani de

cunoștințe și putere nelimitate, dar cu prețul de a-i da diavolului sufletul său. Cheia acestui tip de pact este că, în cele din urmă, este fatal, dar pentru o lungă perioadă de timp este de mare folos. Acesta este exact tipul de pact de care se împiedică natura atunci când găsește o combinație bună de gene pentru a genera o funcție, la un preț care poate fi fatal în cele din urmă. Evoluția poate să nu țină cont de fatalitatea indivizilor, în special dacă aceasta apare mult după perioada de reproducere a vieții.

Una dintre cauzele bolilor cardiace fatale este consecința unui astfel de pact. Am văzut consecințele benefice ale acestui pact în capitolul 5, unde am discutat despre proteina canalului de potasiu, a cărei funcție asigură o cerință de energie redusă pentru excitația electrică a inimii. Aceasta a fost vestea bună; acum, vestea proastă. Făcând inima eficientă din punct de vedere energetic, a făcut-o, de asemenea, fragilă ca mecanism electric. Există canale de potasiu care se activează în timpul fiecărei bătăi a inimii, astfel încât să asigure revenirea inimii la starea sa inițială după bătaie. Din păcate, proteinele cărora evoluția le-a încredințat această sarcină crucială sunt printre cele mai reactive din corp. De exemplu, acestea interacționează cu aproximativ 40% din compușii chimici pe care industria farmaceutică îi produce în căutarea de noi medicamente terapeutice. Prin urmare, aceste medicamente perturbă recuperarea electrică a inimii și pot ucide. Proteinele canalelor de potasiu sunt, de asemenea, susceptibile și în alte moduri. Un număr considerabil de mutații în aceste canale și în alte proteine ale canalelor pot crea, de asemenea, condițiile în care acestea nu își pot face treaba. Aceste mutații genetice predispun oamenii la moarte subită cardiacă. Pot trăi, fără să se aștepte, timp de patruzeci, cincizeci sau mai mulți ani și apoi, brusc, poate în duș, după un joc îmbucurător, pur și simplu mor. Un pact faustic! Ar fi putut evoluția să evite această situație? Nu știm cu adevărat. Ar fi putut da peste proteine ale canalelor de potasiu care nu sunt atât de promiscue. Ar fi putut găsi alte mecanisme de reglare fină (așa cum a făcut-o pentru ritmul *pacemaker*-ului) care fac sistemul mai sigur. Dar, cel mai probabil, nu i-a păsat și nici nu a știut de aceste probleme. Dacă acestea afectează doar o mică parte a populației și apar după perioada principală de reproducere, atunci nu există niciun motiv pentru care selecția să le fi eliminat. Și, cu siguranță, evoluția nu a anticipat apariția industriei farmaceutice! Într-adevăr, nu a putut anticipa nimic. Amintiți-vă că procesul nu are nicio direcție și nicio previziune. Expresiile „a-i păsa de” și „a ști despre” se referă pur și simplu metaforic la ceea ce este probabil să joace un rol în procesul de selecție naturală.

Logica vieții

Sensul original (grecesc) al „fiziologiei” este „logica vieții” (physio-logos). În caracterele chinezești utilizate în japoneză, coreeană și chineză, acest sens este și mai evident.

Ele sunt

生理学

care în succesiune este „*life-logic-study*”. Așadar, are viața o logică?

Unii geneticieni evoluționiști au susținut că nu poate avea. Procesul evolutiv este orb, imperfect și supus hazardului. În consecință, viața nu poate avea un design, sau să fie perfectă, sau să urmeze o logică riguroasă.

De fapt, putem inversa argumentul lui Paley pentru existența lui Dumnezeu. El a argumentat că, dacă am găsi un ceas în deșert, am putea cel puțin concluziona că a existat un ceasornicar. Deci, găsind viață cu toată frumusețea ei complexă și adaptarea la mediul său, a spus el, trebuie să presupunem cu siguranță că a existat un creator inteligent. Acum, prin contrast, putem vedea că viața este plină de defecte de proiectare, piste false și compromisuri imperfecte. Încă ne putem minuna de frumusețea complexă a vieții pe Pământ, dar nu mai credem că logica sa este cea mai bună care ar putea exista.

În plus, după cum am văzut în capitolul 2, ar fi putut exista miliarde de alte soluții la problema evoluției sistemelor vii. Dacă și când vom găsi viață în altă parte a universului, șansele ca aceasta să fie ca noi ar putea fi aproape de zero. Rețineți: nu ar exista suficient material în întregul univers pentru ca evoluția să fi experimentat toate combinațiile posibile.

Dar niciunul dintre aceste argumente nu înseamnă că nu există niciun fel de logică. Ar putea exista miliarde de logici posibile pentru viață și, cu toate acestea, ar putea fi perfect logic să ne referim la ceea ce vedem astăzi pe Pământ ca având o logică de un anumit tip - propria logică a vieții pământului. Ar fi doar una dintre acele miliarde de posibilități; evoluția ar fi putut lua tot felul de turnuri diferite la oricare dintre numeroasele colțuri pe care le-a întâlnit în timpul miliardelor de ani; și cu toate acestea, ceea ce avem are propriul său sens.

Marele compozitor

Asta mă aduce înapoi la titlul acestui capitol: evoluția este marele compozitor. Ea a orchestrat muzica genelor, armonia celulelor, simfonia diferitelor etape ale vieții. A realizat acest lucru prin restrângerea posibilităților infinite. În acest fel, a adaptat continuu organismele la mediul lor, care, desigur, include și alte specii. Această logică, chiar dacă nu este nici perfectă, nici concepută, trebuie să fie elaborată. Pentru a realiza acest lucru, va fi necesar să reconectăm fiziologia și biologia dezvoltării la teoriile evoluției. Patrick Bateson (2004) a exprimat această necesitate, precum și aceea de a se îndepărta de viziunea evoluției centrată pe gene, atunci când a scris: „*Decuplarea dezvoltării de biologia evolutivă și atribuirea intențiilor genelor nu ar putea fi o soluție la nesfârșit. Organismele întregi supraviețuiesc și se reproduc diferențiat, iar câștigătorii își antrenează genotipurile cu ei. Acesta este motorul evoluției darwiniste și motivul pentru care este atât de important să înțelegem cum se comportă și cum se dezvoltă organismele întregi*”.

Acesta trebuie să fie obiectivul final al biologiei sistemelor. În prezent, suntem doar la începutul încercării de a realiza acest lucru. Ne îndreptăm către o teorie matură a interacțiunilor la nivelul sistemelor biologice, dar în prezent avem doar o mică idee despre cum ar fi posibil să dezvoltăm o astfel de înțelegere.

Sarcina biologiei sistemelor este mai întâi de a desluși aceste interacțiuni și apoi de a dezvolta teorii care să le explice, punând astfel în evidență fundamentele lor logice. Succesul în acest demers este o condiție prealabilă esențială pentru elaborarea unei teorii a dezvoltării și a unei teorii a evoluției. Nu vom găsi acest lucru doar în genomuri. Amintiți-vă de Dover: „*Nu există gene pentru interacțiuni ca atare*”. Totul trebuie să apară fără să existe un motor. Marele compozitor a fost chiar mai orb decât era surd Beethoven!!



Teatrul de Operă: creierul

Cred că secretul conștiinței se află în claustrum - nu credeți?[16]
Francis Crick, 2004

Ne apropiem de sfârșitul poveștii. Am parcurs un drum lung de la primii pași la nivelul genelor, până la marele compozitor al muzicii vieții, evoluția. La fiecare etapă am descoperit că nu există un singur controlor. Orchestra vieții funcționează fără un dirijor. Această descoperire ar putea fi relativ ușor de acceptat pentru viruși, bacterii, plante și animalele mai simple. Dar poate fi acest lucru adevărat pentru așa-numitele animale superioare, inclusiv pentru om? La urma urmei, avem un creier imens, cu miliarde de celule nervoase. Este foarte posibil să fie cel mai complicat lucru din univers.

Prin urmare, unii cititori vor fi ajuns deja la concluzia că există un răspuns evident la întrebarea „Ce controlează procesele corpului?” Da, sistemul nervos este cu siguranță un integrator central și un controlor de un anumit tip. Întrebarea este ce fel. Trebuie să fim de acord cu Crick și cu mulți alți biologi, căutând un loc în creier unde totul, ca să spunem așa, se reunește într-o conștiință centrală? Ar putea o parte a creierului, cum ar fi *claustrul*, sau orice altă parte, să facă acest lucru?
Și, dacă da, cum vede acest centru conștient ceea ce vede, aude ceea ce aude, simte ceea ce simte? Îi servește sistemul nervos senzațiile noastre într-o formă specială, transformând undele de lumină, sunet și presiune în fenomene calitative speciale (unii filosofi și oameni de știință le numesc date senzoriale sau *qualia*[17]) care există în capul nostru? Acesta este un domeniu în care biologia și filosofia interacționează puternic și, unii ar spune, se suprapun. Așadar, cum cred biologii și filosofii că percepem lumea?

Cum vedem noi lumea?

Există o întreagă serie de enigme filosofice despre sine, creier și percepția lumii. Un argument stă la baza tuturor. Îl întâlnim sub diverse forme. Iată o poveste despre asta. Protagoniștii poveștii se numesc EU și TU. Tot ce trebuie să știi despre ei este că au aceeași mamă. În timp ce scriu acest capitol, mă uit cu atenție la text. Observ că este negru și pagina este albă. Așadar, îți spun că scriu asta cu un font negru pe un fundal alb. Tu răspunzi că, da, înțelegi ce ți-am spus, dar totuși ai o îndoială persistentă. „*Cum*”, întrebi tu, *„știi tu că eu văd negru sau alb, la fel ca tine? Poate că, ceea ce văd eu când citesc cartea ta este ceea ce ai vedea tu ca albastru pe roz sau verde pe ultramarin, sau oricare dintre milioane de combinații posibile, inclusiv culori pe care poate că nu le-ai văzut niciodată! Tot ce putem spune cu adevărat aici este că culorile mele percepute trebuie să se raporteze la ale tale într-un asemenea fel încât să fim întotdeauna de acord cu ce să numim ceea ce vedem. Folosim aceleași nume. Dar s-ar putea să vedem diferit*.” La început, răspund naiv. Spun:

---

16 Citatul complet este: „Cred că secretul conștiinței se află în claustrum - nu credeți? De ce altceva această structură minusculă ar fi conectată la atât de multe zone din creier?” (Francis Crick, 2004, citat de VS. Ramachanran, în „The Astonishing Francis Crick”, *Edge* 147 (18 octombrie 2004,www.edge.org)). Claustrul este un strat subțire de celule nervoase din creier. Este foarte mic și are multe conexiuni cu alte părți ale creierului, dar detaliile nu au nicio importanță pentru argument.

17 Acest termen a fost introdus inițial de filosofii secolului al XX-lea pentru a se referi la „caracterul calitativ al experienței”. Singularul este *„quale*”. Termenii anteriori pentru aceasta includ „impresii senzoriale”, „senzații” și „date senzoriale”.

„Nu fi prost. Amândoi am învățat de la mama noastră ce înseamnă să ne referim la negru și alb și la toate celelalte culori!”[18]

„O, da”, spui tu, „desigur; dar nu asta vreau să spun. Când am învățat de la mama noastră, credeam că ne uitam cu toții la aceleași lucruri și trebuie să le vedem în același mod. De atunci, am citit ceva filosofie și neuroștiințe și acum nu pot înțelege cum altcineva, chiar și mama noastră, ar putea ști ce văd eu când mă uit la un font negru. Experiențele mele sunt în interiorul meu, în interiorul capului meu, în creierul meu. Nimeni altcineva nu le poate vedea. S-ar putea să văd lumea complet diferit de modul în care o vezi tu.”

Aproape că nu pot lua asta în serios: „Vai, dragă, ai devenit destul de solipsist recent. Simt și eu asta uneori. Nu-ți face griji, va trece. Hai să mâncăm un *curry* împreună.” Asta, desigur, este doar puțin enervant: „Nu, nu, nu va trece. Chiar nu înțelegi. Sunt serios. Eu sunt eu. Tu ești tu. Nu poți ști ce experimentez eu în propria mea lume privată.”

„Lumea ta privată? Unde pe pământ este asta?”

„Nu te juca cu mine. Nu poți vedea în interiorul capului meu.”

„Ei bine, de fapt, într-un anumit sens pot. Pot înregistra de la neuronii tăi. Pot scana creierul tău pentru schimbări ale fluxului sanguin și multe alte lucruri. Ai putea face același lucru pentru mine. Am găsi cam aceleași lucruri în interiorul ambelor capete ale noastre.”

„Da, știu asta. Nu cred că sunt diferit pentru că sunt făcut diferit — deși, în mod evident, nu suntem identici din punct de vedere fizic. Este doar că... ei bine, eu sunt eu și tu ești tu. Nu vezi?” „Da, cu siguranță văd asta, dar nu văd de ce asta te îndreptățește să spui că ai o lume privată despre care eu nu pot ști.”

„Încetează! Evident, nu mă refer la neuronii mei, la modificările fluxului sanguin sau la orice altceva de natură fizică. Vorbesc despre experiențele mele. Eu am propriile mele experiențe senzoriale, iar tu le ai pe ale tale. Știi, acestea au și un nume acum. Oamenii le numesc **qualia**. Trebuie să le aveți și voi. Uitați-vă la una dintre literele de pe pagină. Există un **qualia** negru pe alb acolo!

„Deci ai devenit un dualist? Crezi că există ceva acolo care nu este fizic?

”Oh, nu, deloc! Aceste lucruri sunt create de procesele mele neuronale, poate că, într-un fel, ele sunt procesele mele neuronale - sau cel puțin ceea ce simt când le am. Nu ne întoarcem la dualismul cartezian. Nu presupun un suflet care interacționează cu creierul meu. De fapt, din punctul meu de vedere, eu sunt creierul meu. Iar creierul meu creează aceste experiențe pe care le văd, le simt, le aud."[19]

»Credeam că aceste experiențe sunt create în aceeași lume în care trăim atât eu, cât și tu. Acesta este motivul pentru care am fost atât de nedumerit de referința dvs. la „lumea dvs. privată”».

”Ei bine, da, este oarecum adevărat. Dar eu nu mă refer la înclinațiile din lumea în sine. Mă refer la calitatea senzațiilor pe care le am atunci când văd lumea. De aceea sunt numite **qualia**.”

„Deci, stați puțin. Când te uiți la un font negru, crezi că nu există doar fontul negru în sine, ci și altceva care se află în capul tău?”

„Da, ai înțeles. Mi-aș fi dorit să mă exprim și eu așa”.

„Dar asta este doar o altă formă de dualism. De ce trebuie să presupui că există ceva în capul tău în afară de procesele neuronale care au loc atunci când vezi un font negru?”

„Nu, stai puțin. Nu cred că aceste **qualia** sunt un alt tip de substanță, ceva eteric și fantomatic”.

”Dar tocmai asta mi se pare mie! Spune-mi așa. Tu ești om de știință. Crezi că creierul tău este un lucru material, deși diabolic de complex. Ce experiment posibil putem efectua, tu sau eu, care să confirme dacă există sau nu aceste lucruri pe care tu le numești *qualia*?”

---

18 De fapt, această mişcare nu este atât de naivă pe cât poate părea inițial - a se vedea deznodământul acestei povești.

19 Această etapă a argumentului ar fi putut fi punctul de plecare pentru o altă versiune a puzzle-ului limbajului privat. Protagonistul, EU, ar fi putut întreba ce naiba face ”Eu” în această propoziție. Ar fi fost nevoie de o altă versiune a dialogului pentru a explora problemele create de acest mod de a vorbi despre relația dintre sine și creier, pe care le vom explora mai târziu. Acest lucru ilustrează punctul că există un set de enigme aici care sunt toate interconectate de diverse versiuni ale argumentului limbajului privat.

. . . tăcere lungă . . .

„Ei bine?”

„Ei bine, nu e chiar așa. Așa cum am mai spus, nu poți ști ce trăiesc eu, așa că nu-ți pot spune”.

„Deci, ce faci? Îți spui, ca să zic așa, ție însuți - efectuezi un fel de auto-vorbire? Cum îți compari propriile experiențe?”

»Desigur, asta e ușor. Știu ce vreau să spun când mă refer la negru și îmi amintesc cum a fost. Deci, într-un fel, pot să-mi spun „asta e negru”».

”Dar nu-mi poți spune?! Trebuie să ai un limbaj privat”.

”Ei bine, dacă vrei să o pui așa, cred că am. Dar toată lumea are”.

. . . . altă tăcere lungă . . .

„Tu nu ai?”

”Ei bine, eu nu sunt sigur de asta. Spune-mi, unde ai învățat această „limbă privată”? Are aceleași cuvinte ca și limba noastră?”

„Ei bine, nu m-am gândit prea mult la asta. Da, presupun că are. Cel puțin, când îmi spun că văd negru, nu inventez un cuvânt nou. Nu mă refer la el ca la „kcalb”, de exemplu. De fapt (Doamne, începe să devină confuz!), nu cred că folosesc niciun cuvânt - cu siguranță nu am nevoie”.

„Deci, această limbă nu este o limbă diferită și, posibil, nici măcar nu este o limbă?”

»Ei bine, cu siguranță nu este o limbă pe care am învățat-o la genunchii mamei noastre. Dar, uite, e foarte simplu. Eu văd negru. Știu că văd negru. Îmi amintesc că este același tip de lucru - de **quale**, să zicem - pe care l-am mai experimentat. Dacă ar trebui să o exprim în cuvinte, presupun că mi-aș spune: „Văd negru”».

»Și când îți spui asta, îți spui, de asemenea, că îți comunici ceva diferit de ceea ce mi-ai comunica mie când îmi spui „Văd negru”?»

„Da”.

”Și ce este diferit?”

”V-am spus deja. Într-un caz vorbesc despre fontul în sine, în celălalt despre cum îl văd - **qualia** care este experiența mea cu fontul, dacă vrei”.

”Dar nu știm că aceste **qualia** există. Nu avem nicio modalitate de a efectua un experiment pentru a vedea dacă ele există. Atunci de ce să ne referim la ele? De ce să nu ne întoarcem la momentul în care am învățat limbajul de la mama noastră? Când vedeam negru, mama spunea „asta este negru”, așa că am învățat că așa se numește această culoare. Nu-i așa că este simplu? În plus, am putut face asta doar pentru că toți trei ne-am uitat la aceleași imagini din aceeași carte. Așa am ajuns să folosim aceeași limbă. Dacă am fi fost francezi, am fi spus „*noir*”, dacă am fi fost japonezi, am fi spus „*kuro*”, dar tot am fi ajuns să putem face tot ceea ce poate face oricine pentru a comunica ceea ce vede atunci când vede negru. În mod similar, așa am ajuns să înțelegem la ce se referă oamenii când văd roșu, verde, albastru și toate celelalte culori pe care le distingem în limba noastră. Mama nu ne-a întrebat dacă putem vedea vreun **qualia**!

”Nu, dar ea nu știa nicio știință”.

»Hei, stai puțin. Aceasta nu este știință! Se pare că suntem de acord că vorbești despre ceva - **qualia**, impresii senzoriale sau cum vrei să le spui - pentru care nu putem avea dovezi experimentale; că comunici cu tine însuți despre faptul că vezi aceste **qualia** într-un limbaj care fie nu este un limbaj, fie este același limbaj pe care îl folosești pentru a-mi spune „văd negru”; că nu vorbim despre faptul că ar exista ceva în capul tău în afară de substanțe materiale de același fel pe care le am eu în cap; deci unde este știința în toată chestia asta cu „limbajul privat”?»

„Bine. Sunt de acord că exprim o anumită viziune filosofică asupra lumii. Dar cred, de asemenea, că există anumite tipuri de convingeri filosofice care sunt necesare pentru a putea efectua investigații științifice. Cum aș putea să studiez problema creier-minte dacă nu aș crede că ceva - **qualia** sau orice altceva - s-a format ca rezultat al proceselor neuronale? Doamne Dumnezeule, aceasta este cea mai mare provocare pentru neuroștiințe! Nu mă puteți convinge că totul este o vânătoare de gâște sălbatice!

„Poate că nu, dar dacă am dreptate, atunci nici măcar nu aveți o problemă. În sensul în care vorbim aici, nu există nicio problemă minte-creier”.

„Ce?!”

„Ei bine, depinde de tine. Dacă tu crezi că există o problemă, atunci există o problemă, dar poate că problema este modul în care gândești tu, nu o problemă pentru știință. Adică, uite: îți propui să investighezi un fenomen pentru care nu putem avea dovezi experimentale; asta necesită un limbaj care este privat (și eu care credeam că limbajele sunt pentru comunicare! . . . prostul de mine!). Ideea dvs. pare să conducă la o formă modernă de dualism care, după părerea mea, este străină de ceea ce știința poate încerca să afle despre noi ca ființe umane”.

”Cred că ar fi mai bine să avem acest *curry*. Va trebui să-mi spui care este, în opinia ta, relația dintre evenimentele mentale și cele fizice!”

La restaurantul lui Aziz

O mare parte din această mică carte a fost concepută în timpul unor minunate *curry*-uri indiene. Să continuăm discuția la restaurant, la un miel *kursi* aromat[20], dar putem renunța la forma de dialog.

Fiziologii studiază corpul. Aceasta include sistemul nervos și creierul. Aceste obiecte de studiu au un loc special în lumea noastră. Cu toate acestea, proteinele și alte molecule care formează creierul sunt foarte puțin diferite de cele pe care le găsim în restul corpului. De cele mai multe ori, ele sunt identice. Iar diferențele, atunci când apar, nu sunt deosebit de misterioase.

Să luăm ca exemplu procesul de schimb de ioni de sodiu și calciu. Există o proteină care este responsabilă de acest lucru în majoritatea celulelor. Aceasta este denumită în mod obișnuit **ncx** (care vine de la schimbul sodiu-calciu). În ochi, aceasta este înlocuită de o proteină înrudită care transportă, de asemenea, ioni de potasiu în fotoreceptori. Există o logică în acest sens. Pentru ca fotoreceptorii să funcționeze corect, celulele respective trebuie să aibă foarte puțin calciu în ele. Prin urmare, calciul trebuie să fie extras din aceste celule sau, altfel spus, este necesar să se genereze gradienți mari de calciu. Schimbarea proteinelor contribuie la producerea acestui efect.

Desigur, o genă separată codifică pentru această versiune specială a proteinei **ncx**. În mod similar, canalele de sodiu care apar în creier și în inimă sunt diferite (sau cel puțin, nivelurile de exprimare ale diferitelor proteine canal sunt diferite) și sunt codificate de gene diferite. Cu toate acestea, atunci când neurofiziologii și alți neurologi se referă la caracteristicile speciale ale creierului și ale sistemului nervos, de obicei nu au în vedere aceste tipuri de diferențe moleculare tehnice. La ce se referă ei este problema conștiinței. Există multe modalități de a identifica acest lucru. Putem vorbi despre o problemă minte-creier și despre întrebări conexe care fie se suprapun puternic cu problemele considerate în mod tradițional ca fiind în domeniul filosofiei, fie chiar, în unele cazuri, sunt chiar acele probleme. Aceasta este o zonă controversată. Neuroștiința este văzută de unii ca venind să rezolve marile mistere filosofice ale omului. De ce suntem conștienți? Există un sine? Avem liber arbitru? Nu numai neurologii sunt fascinați de aceste întrebări. Biologii moleculari, fizicienii cuantici, cosmologii, matematicienii s-au străduit cu toții să abordeze problemele conștiinței și ale minții. O listă a tuturor titlurilor care au încercat să facă acest lucru ar umple un volum la fel de lung ca acesta. Prin urmare, a sugera, așa cum face dialogul de deschidere al acestui capitol, că aceste probleme nu există cu adevărat sau că, dacă există, sunt foarte diferite de ceea ce mulți scriitori le-au prezentat, poate părea șocant. Pentru unii dintre cititorii mei, poate chiar mai șocant decât surprizele matematice pe care le-am prezentat în capitolele anterioare. Aveți răbdare cu mine.

---

20 La fel ca omleta bistro din capitolul 2, un picior întreg de miel are un mesaj important pentru dezbaterea integraționistă-reducționistă. Aceleași condimente, același iaurt, ceapă, usturoi, uleiuri și carne sunt utilizate pentru a pregăti un picior întreg de miel sau de oaie, la fel ca în alte preparate cu *curry*. Cu toate acestea, rezultatul final obținut cu piciorul întreg nu poate fi comparat cu un *curry* obișnuit preparat cu bucăți de carne tăiate. Se prepară ca un întreg integrat și produce o experiență culinară remarcabil de diferită de versiunea „reducționistă”.

Suntem conștienți. Nu putem fi astfel fără un creier funcțional. Prin urmare, localizăm conștiința în creier. Creierul este văzut ca un spațiu de spectacol, în care este prezentată drama corpului. Este ca și cum ar exista un EU (pronunțat în mod corespunzător ca „ochi” în limba engleză) care „privește” rezultatele finale ale procesării neuronale complicate. Aceasta este ceea ce unii oameni numesc teatrul cartezian, derivat din filosofia dualistă a lui Descartes privind creierul și mintea.

Aceste rezultate sunt privite ca „hărți” ale lumii exterioare. Din acest punct de vedere, „noi” nu vedem direct lumea. În schimb, „noi” (EU) interpretăm aceste hărți, astfel încât avem iluzia de a vedea lumea direct.

Dar, de fapt, ceea ce „noi” „vedem”, „auzim”, „mirosim” etc. sunt reprezentări de un fel - la fel ca „**qualia**”, de fapt. Fie că oamenii o formulează în acest fel sau nu, presupunerea este că există **qualia** vizuale, **qualia** auditive și așa mai departe. „Teatrul creierului” este, prin urmare, o „experiență senzorială totală!” - cel mai grandios dintre teatrele de operă. Deci, dacă ascult Trio-ul de pian al lui Schubert, experiența mea poate fi rezolvată într-o succesiune de **qualia** auditive - sau poate un singur **quale** (nu am înțeles niciodată cum ar trebui să împărțim aceste lucruri). Evenimentele reale, în schimb, sunt, din acest punct de vedere, undele sonore din camera mea, așa cum ar fi măsurate de un fizician cu instrumente complexe. Silman au avut dreptate până la urmă! Există cel puțin trei probleme aici. În primul rând, unde (sau ce) este EU-l? În al doilea rând, unde și ce sunt hărțile lumii exterioare? În al treilea rând, vor rezista aceste entități unei analize critice mai bine decât **qualia**? Punctul de vedere filosofic occidental tradițional asupra acestor întrebări este clar. El presupune că există un EU, sinele, mintea, sufletul. Acesta este separat de creier chiar dacă depinde de el. Această viziune a fost moștenită de la filosofi precum Descartes de oameni precum Charles Sherrington și John Eccles, neurofiziologi distinși ai secolului XX. Mai recent, oamenii de știință din domeniul neurologiei au respins această viziune în favoarea diferitelor forme ale „creierul este sinele”. Viziunea carteziană are sens doar în termeni de o anumită interacțiune minte-creier. Dar asta este problematic. Totul ar fi mult mai ușor dacă nu ar fi necesar. Așa că oamenii sunt în mod natural tentați să taie nodul gordian și pur și simplu spun că, într-un fel, activitatea neuronală a creierului este chiar „sinele”. Dacă este suficient de complicat, spun ei, atunci această activitate neuronală „produce” conștiința, inclusiv percepțiile noastre senzoriale. Secreția de insulină este o proprietate specială a pancreasului, ritmul *pacemaker*-ului este o proprietate specială a inimii, și, de asemenea, conștiința este o proprietate specială a rețelelor neuronale relevante. Aceasta nu este o afirmație banală. Are consecințe majore. Oamenii cred, de exemplu, că dacă și-ar putea super-îngheța creierele când mor, ar putea fi eventual reînviați ca aceeași persoană. Acest mod de gândire duce, de asemenea, la tot felul de contradicții care implică simularea pe calculator.

Ar putea un computer să simuleze conștiința? Ce ar trebui să facă pentru a „fi conștient”?

Această abordare reprezintă un fel de consens modern între neurologi și unii filosofi. Există însă dificultăți legate de aceasta. Cum să formulăm aceste idei fără a cădea într-o versiune a argumentului „limbajului privat”? Nu cred că conceptele rezistă mai bine decât **qualia**.

Ar fi nevoie de o carte de o lungime enormă pentru a desluși pe deplin aceste dificultăți. Aceste probleme sunt în mod notoriu dificil de rezolvat, deoarece sunt atât de adânc înrădăcinate în limbajul nostru. Spunem „Folosiți-vă creierul!” când vrem doar să spunem „Gândiți-vă! Din fericire, nu trebuie să scriu o astfel de carte. Alții au scris deja o mare parte din ea (Armstrong 1961; Bennett și Hacker 2003; Cornman 1975). Dar va avea sens să rezum punctele esențiale. Formatul povestirii va servi în acest scop.

Acțiune și voință: experimentul unui fiziolog și al unui filosof

Să presupunem că acceptăm ideea că „sinele este, sau se află, în creier. Ne confruntăm apoi cu întrebarea: „Unde este «eu»?”. Un răspuns este: este oriunde în creier sunt generate intențiile.[21]

21 Dacă cititorul a înțeles ideile de bază ale acestei cărți, clopotele de alarmă vor fi deja trase. A vorbi despre intenții care sunt „generate” de creier înseamnă deja a cădea în capcanele pe care limba noastră ni le-a pregătit de-a

Ne-am putea imagina găsirea acestui loc? Sau am putea chiar să identificăm rețelele care sunt responsabile, care ar putea fi destul de difuze? Poate fi identificat EU-l ca o rețea de neuroni? Să urmărim această idee prin intermediul unui exemplu concret.

Sunt aici, scriind această carte. Apoi sunt întrerupt. Cineva intră și întreabă unde este ceva. Sunt absorbit de scris, așa că nu răspund în cuvinte. În schimb, arăt spre obiectul din cameră. Acesta este un exemplu de act intenționat. Imaginați-vă, apoi, un fiziolog. Acesta studiază mușchii și conexiunile neuronale implicate în acest act: ridicarea mâinii și arătarea cu degetul. El ajunge la ceea ce consideră a fi o explicație complet suficientă a tuturor mișcărilor implicate.

Ne-am putea imagina că această analiză se realizează în etape. În primul rând, este necesar să se înțeleagă într-un mod general mecanismele implicate în ridicarea unui braț. Apoi, această înțelegere poate fi rafinată pentru a acoperi mișcările specifice care constituie un preludiu pentru a indica ceva. În cele din urmă, fiziologul poate analiza mișcările mai fine implicate în arătare.

Continuând de aici, el ar putea chiar să descopere că întregul aparat neurofiziologic implicat poate fi declanșat prin stimularea unei mici regiuni a sistemului nervos, să zicem o anumită locație din cortexul motor. Sau că poate fi obținut prin stimularea unui număr finit de puncte într-o secvență modelată. În această etapă, nu încape îndoială că se simte destul de mulțumit de sine. Este gata să publice o lucrare despre „Baza neurofiziologică a comportamentului de arătare". Când o face, o citește o filosofă. Ea observă ceea ce consideră a fi cel puțin un exemplu de terminologie imprecisă și, în cel mai rău caz, o neînțelegere completă a unei distincții majore. Lucrarea se încheie: „Acum avem o explicație fiziologică completă a acțiunii de a arăta". Utilizarea cuvântului „acțiune" este cea care îi declanșează reacția. Când se întâlnește cu fiziologul mai târziu, îi spune despre asta. „Nu ai explicat acțiunea de a arăta", spune ea. „Ceea ce ai explicat este baza neurofiziologică a unei anumite mișcări sau set de mișcări. Ai rafinat progresiv acel set până când corespunde exterior cu ceea ce vedem că se întâmplă în timpul acțiunii de a arăta. Dar nu ai oferit o explicație a acelei mișcări ca acțiune." Fiziologul este surprins. A auzit vag filosofi folosind acest tip de distincție. Dar a considerat-o întotdeauna ca fiind ceva legat de modul în care folosim limbajul de zi cu zi pentru a ne referi la comportament. Cu siguranță, nu poate avea prea multă relevanță pentru faptul că a urmărit sau nu căile neuronale corecte care generează mișcările respective. Poziția sa este una reducționistă provizorie: provizorie deoarece abordarea sa este să vadă cât de departe poate ajunge cu explicațiile sale exclusiv în termeni de evenimente neurofiziologice. Și dacă, spune el, poate explica în mod satisfăcător toate mișcările vizibile în timpul acțiunii de a arăta, atunci cu siguranță nu mai rămâne nimic altceva de explicat. Sau filosofa postulează existența unor forțe diferite, misterioase, care operează doar atunci când mișcarea, aceeași mișcare, insistă el, este considerată acțiunea de a arăta? Cu siguranță nu, se gândește el. Căci dacă nu ar exista dovezi pentru aceste forțe, altele decât efectele lor vizibile în mișcările mușchilor implicați, atunci asta ar însemna să avanseze o ipoteză care nu poate fi testată. Și chiar dacă ideea ar fi corectă, cum știm că aceste forțe și orice evenimente mentale care ar putea fi asociate cu ele nu sunt simple epifenomene - doar un spectacol secundar la evenimentele reale, neuroștiința? El are de fapt suspiciunea că conștiința și evenimentele mentale, în general, pot fi în această categorie. Filosoafa răspunde că pornește de la un fapt incontestabil. În discursul comun și în întregul set de presupuneri despre comportament și responsabilitate care merg cu el, trebuie să facem o distincție între mișcare și acțiune, și o facem. Numai dacă mișcările respective au loc într-un context s-ar putea spune că a avut loc o anumită acțiune. Acel context este definit de condițiile necesare pentru a atribui o acțiune unui subiect. Astfel, s-ar putea ca subiectul să intenționeze să arate. Nu toate acțiunile necesită intenții (se poate acționa fără intenție), dar cu siguranță ar conta ca un criteriu ca o mișcare să fie descrisă ca o acțiune pentru a fi intenționată. Filosoafa se oferă să demonstreze acest lucru. Tot ce cere este ca fiziologul să accepte să fie subiectul experimentului. Numai atunci, explică ea, va fi posibil pentru el să vadă dacă experimentul a funcționat.

Astfel, la indicațiile fiziologului (și presupunem că nu există dificultăți tehnice în a face acest lucru), ea aranjează electrozii în locurile potrivite și apoi stimulează în modul propus în articol. Fiziologul își mișcă brațul și arată cu mâna. Filosoful îi cere să spună ce s-a întâmplat.

lungul secolelor de gândire în moduri specifice despre relațiile minte-creier.

El răspunde: „Da, înțeleg. Am simțit că această mișcare mi-a fost, ca să spun așa, impusă. Nu se deosebea în exterior de un act de indicare, și totuși EL nu a indicat. Așadar, sunt de acord că modelul meu de stimulare electrofiziologică nu reproduce toate stările cerebrale care ar putea fi necesare. Dar, dacă aceasta este baza argumentului dumneavoastră, atunci este doar o tactică de amânare. Dacă îmi acordați timp, voi lucra la imaginea completă. Voi identifica căile neuronale care au fost excitate înainte de setul de stări neuronale pe care modelul meu de stimulare le-a imitat. Să înțeleg că nu contestați faptul că vor exista astfel de activități neuronale. În cele din urmă, trebuie să găsesc modelul care nu numai că produce mișcările în cauză, dar evită și să-mi dea senzația că am fost forțat să mă mișc. Dacă voi reuși, atunci voi fi localizat baza neuronală a lui „eu", acel „eu" care are intenția.[22]

Acum este rândul filosofului să pară nedumerit. În primul rând, ea își dă seama că a făcut o greșeală, chiar și din punctul ei de vedere, prezentând această problemă ca și cum ar fi una empirică, care trebuie determinată experimental. Ideea este că, în practică, știm când acționăm intenționat. Nu avem nevoie să studiem stările creierului nostru pentru a ști acest lucru. Așadar, protagoniștii acestei povești se lasă reciproc nedumeriți.

Schimbare explicativă între niveluri

În contextul acestei povești, este dificil de rezolvat argumentul. Se pare că fiziologul trebuie să aibă dreptate atunci când crede că poate urmări rețelele neuronale și activitățile lor cât de departe dorește și că trebuie să găsească în cele din urmă un model care „produce" acțiunea intenționată, adică o face fără a-i da agentului sentimentul că „el" nu a acționat.

Presupunem aici că filosoful nostru nu neagă faptul că, atunci când acționăm intenționat, anumite circuite neuronale trebuie să fie activate. Ea nu este un dualist cartezian. Așadar, poate fi extrem de dificil să determinăm modelul necesar și poate fi și mai dificil să îl imităm, dar acestea par a fi probleme tehnice, nu conceptuale. Dar, la fel de sigur, filosoful nostru a avut dreptate să realizeze că testul său experimental a fost înșelător. Acesta a reușit în scopul său limitat de a arăta că reconstituirea unei mișcări nu înseamnă neapărat reconstituirea unei acțiuni. Dar a dat impresia că problema în cauză, distincția dintre acțiuni și mișcări, este una empirică. Nu este așa. Ea este conceptuală.

Ne place să credem că acționăm intenționat și rațional, cel puțin o parte din timp. Facem asta? Cum să decidem? Este aceasta o întrebare pur empirică? Cu siguranță nu! Argumentul este, în esență, foarte simplu. Nu putem, în mod coerent, să negăm propria noastră raționalitate. Altfel, cum am putea înțelege ce spunem sau cum am putea fi convingători în a o spune? Asta este exact ceea ce se întâmplă în cazurile triste ale acelor persoane cu boli mintale care, cu toate acestea, sunt conștiente de iraționalitatea lor, dar nu se pot abține de la ea. Să presupunem că am putea reuși cu adevărat să „reducem" comportamentul rațional la cauzalitatea moleculară sau celulară. În acest caz, nu am mai putea exprima în mod semnificativ adevărul a ceea ce am reușit să facem. În orice caz, întrebarea nu se pune. O astfel de reducere este de neconceput. Știm ce înseamnă să fii rațional și ce înseamnă să pierzi acea capacitate. Această cunoaștere nu are nimic de-a face cu întrebarea dacă există stări și interacțiuni neuronale specifice și cauzal suficiente în timp ce scriu această carte, de exemplu. Desigur că există. Și ce? Dacă le-am putea descoperi, ele ar putea oferi o explicație completă a modului în care funcționează creierul meu în timp ce gândesc și scriu. Dar ele nu ar conduce la descoperirea locului unde mă aflu eu. Nici nu trebuie să-mi consult stările creierului pentru a ști ce fac și ce intenționez să fac. Acest lucru ilustrează principala afirmație a anti-reducționismului în știință. O astfel de explicație completă a mecanismelor la un nivel nu explică neapărat ceea ce există și se întâmplă la niveluri superioare. Într-adevăr, poate că trebuie să știm despre nivelurile superioare pentru a explica datele de nivel inferior care constituie o intrare în mecanismele implicate. Aceasta este una dintre lecțiile Capitolelor 4 și 5. Cum putem aplica aceste lecții la problema actuală?

---

22 Acest lucru nu este exagerat. Experimente de acest tip au fost de fapt efectuate pentru a încerca să identifice activitatea neuronală care precede un act intenționat.

Greșeala pe care o face fiziologul nostru este să creadă că atunci când va ajunge să urmărească toate interacțiunile cauzale care stau la baza și preced activitatea mea de a arăta cu degetul, va lucra doar în interiorul creierului. Pentru a vedea și a înțelege această greșeală, trebuie doar să ne întrebăm la ce am arătat.

Câinele trebuia să iasă la plimbare. Cineva dorea să-l scoată afară. Doar că, unde era lesa câinelui? Acesta era contextul. Evident, orice explicație a arătării mele ca acțiune ar trebui să țină cont de acest context social. Aceasta ar include contextul semantic în care are sens să spunem despre acțiunea mea că „arăta unde se găsea lesa câinelui" (ceea ce lingviștii numesc cadrul semantic). Având în vedere acest context, pe de altă parte, întrebarea despre cum să-mi explic acțiunea este trivială. Nu numai că eu și persoana care m-a întrebat am înțeles-o imediat, la fel a făcut și câinele, care a recunoscut imediat perspectiva „plimbării". Dar nu vor fi toate acestea și „reprezentate" neuronal? Nu vor exista hărți în interiorul creierului meu care „arată" toate aceste interacțiuni și contexte? Și cu siguranță trebuie să fie posibil pentru neurofiziolog să le găsească pe acestea? Este instructiv să acordăm mai întâi această idee și să vedem unde duce. Să presupunem că există într-adevăr astfel de hărți, astfel de reprezentări ale lumii exterioare și ale contextului meu social în interiorul creierului meu. Cine sau ce anume consultă atunci aceste reprezentări? Răspunsul ar putea părea evident. **Eu**. Dar amintiți-vă că speram (sau cel puțin fiziologul nostru din poveste spera) că vom ajunge să identificăm Eu-l. În schimb, ceea ce găsim cu acest mod de gândire este că Eu-l este împins continuu înapoi, ca să spunem așa. Nu-l vom găsi niciodată urmărind rețele neurale. Ar trebui întotdeauna să presupunem că trebuie să existe o altă parte a sistemului nervos care „se uită" la aceste reprezentări ale lumii exterioare. După cum arată epigrafia de la începutul acestui capitol, tentația de a căuta o astfel de locație este foarte puternică. Oricine crede că conștiința este o proprietate a unei părți a creierului trebuie să-l urmeze pe Francis Crick în căutarea identificării acesteia. Dar acesta este un demers foarte ciudat. Sugerez că nu există și nu poate exista o astfel de diviziune a creierului și a sistemului meu nervos. Ceea ce se întâmplă aici este că ne legăm singuri în noduri filozofice. Ne gândim la entități, precum **qualia**, care par să existe doar ca rezultat al condiționării filozofice la care suntem supuși. Ne încurcăm. Este remarcabil cât de adânc înrădăcinate sunt aceste confuzii. Suntem profund atașați de noțiunea că undeva în creier trebuie să existe reprezentări ale lumii exterioare[23] și că undeva altundeva trebuie să existe și o parte a sistemului nervos care poate fi identificată ca „eu-l" care „se uită" la aceste reprezentări. Aceasta este versiunea alternativă a argumentului limbajului privat la care m-am referit mai devreme. Eu-l în acest sens este la fel de inutil ca **qualia**, iar referirea la acesta creează cam aceleași tipuri de puzzle-uri filozofice.

Sinele nu este un obiect neuronal

Nu putem împărți creierul și să spunem că există o parte din el care este „teatrul" care reprezintă lumea exterioară pentru „mine" și o altă parte care este „eu" și care privește aceste reprezentări[24]. Acest mod de gândire confundă nivelurile la care se poate spune că există diferite entități.

Problema nu este doar că acest lucru duce la o regresie infinită. Problema este, de asemenea, că EU sau „mine" sau „voi" nu sunt entități la același nivel cu creierul. Ele nu sunt obiecte în

---

23 Este important să înțelegem că reprezentările sau hărțile, în sensul utilizat aici, ar trebui să fie mai mult decât o simplă bază de date a conexiunilor formate ca urmare a activității neuronale repetitive. Caracteristica esențială a unei hărți este că cineva o poate citi ca atare. Nimeni, nici măcar eu, nu citește stările neuronilor mei în acest fel. Dacă cânt la chitară, de exemplu, există cu siguranță circuite neuronale active care îmi permit să cânt cu dexteritate, dar acestea nu sunt hărți ale faptului că eu cânt la chitară. Ele, precum și mișcările degetelor implicate, sunt eu care cânt la chitară.

24 Desigur, există multe moduri în care putem împărți funcțional creierul din punct de vedere fiziologic, de exemplu în zone senzoriale, motorii și de asociere. Studiul leziunilor cerebrale, al creierelor divizate și al scanării creierului permite și mai multe subdiviziuni ale funcțiilor. Nu sunt împotriva atribuirii fiziologice a funcțiilor diferitelor părți ale creierului. Argumentul de aici se referă în mod specific la identificarea „sinelui" cu creierul sau cu o parte a creierului.

același sens în care creierul este un obiect. În sensul în care neuronii mei sunt obiecte, în care creierul meu este un obiect și în care toate celelalte părți ale corpului meu sunt obiecte, EU nu se află nicăieri. Aceasta nu înseamnă că „eu” nu sunt undeva. În timp ce sunt în viață, sunt evident acolo unde se află întregul meu corp. Dacă corpul meu este în Anglia, atunci eu sunt în Anglia. Dacă corpul meu este în Franța, atunci sunt în Franța.

Aceasta este o problemă de niveluri și ontologie. Am întâlnit acest tip de pavare în Capitolul 5. Acolo am văzut că nu avea sens să spunem că ritmul unui stimulator cardiac există sub nivelul celular. Nu există oscilatoare moleculare care să-l genereze. În schimb, o activitate integrativă emerge dintr-o multiplicitate de interacțiuni proteice la nivel celular. Nu putem localiza locul ritmului de stimulare la nivel subcelular și molecular. Cu toate acestea, nu avem nicio dificultate în a-l localiza la nivelul anumitor celule din întregul organ. Știm ce înseamnă să ne referim la stimulul inimii și îl putem localiza anatomic. Faptul că nu poate fi găsit sub nivel celular este irelevant. Dacă o anumită funcție sau entitate biologică nu există la un anumit nivel, asta nu înseamnă că nu există deloc. Identificarea ei poate fi destul de simplă odată ce am făcut schimbarea explicativă necesară. Trebuie doar să urcăm sau să coborâm un nivel sau două pentru a găsi contextul în care se poate spune că există acea entitate. Unul dintre obiectivele importante ale biologiei sistemelor integrative este de a identifica nivelurile la care există și operează diferitele funcții. În cazul creierului, acest lucru poate fi foarte dificil de realizat. Dar este totuși posibil și necesar. Acum, să ne întoarcem la neurofiziologul nostru. Amintiți-vă, l-am lăsat să urmărească mai departe conexiunile neurale și tiparele de activitate, în speranța de a găsi baza neurofiziologică a EU-lui care a intenționat acțiunea. Ceea ce ar găsi la acel nivel ar fi felul de „explozie de condiții” pe care am întâlnit-o în Capitolul 4. În cazul în care eu arăt către lesa câinelui, acestea ar include un număr imens de condiții (stări ale neuronilor și sinapselor, de exemplu) care apar din cauza contextului în care acțiunea mea are sens. La nivel neural, acestea vor fi un set inexplicat. Vor rămâne întotdeauna așa, la acel nivel, chiar dacă am reuși să le identificăm pe toate. Explicația este posibilă numai la nivelul adecvat, în acest caz, nivelul la care are sens să vorbim despre lese de câine. Mai mult, chiar dacă fiziologul ar putea descoperi toate condițiile care se referă la acțiunea mea, acestea ar fi amestecate cu multe altele care se referă la lumea exterioară și la stările altor persoane și, în acest caz, ale câinelui meu. Și nu ar exista nicio modalitate de a spune care condiții sunt acestea. Asta se întâmplă într-o „explozie de condiții”. Și când se întâmplă, știm că este necesară o schimbare a nivelului explicativ.

Nu are sens să spunem că toate aceste stări sunt *mapate* în creierul meu. Am putea la fel de bine să spunem că toate proprietățile chimice relevante pentru funcționarea vieții trebuie să fie codificate în genom. În ambele cazuri, genomul sau creierul, trebuie să recunoaștem că acestea sunt baze de date pe care sistemul ca întreg le utilizează. Nu sunt programe care determină comportamentul sistemului. Și în ambele cazuri, natura va fi fost economă în ceea ce este necesar în baza de date. Va fi o bază de date parțială, nu una exhaustivă. Este instructiv să ne gândim la asta în contextul modului în care un muzician interacționează cu biblioteca sa de partituri muzicale. În același timp, partitura este mai puțin decât ceea ce are muzicianul, și este mai mult. Este mai puțin, deoarece - la fel ca rețeta de omletă (Capitolul 3) - o mare parte din ceea ce știe muzicianul nu este scris explicit în partituri. Dacă toți muzicienii ar muri mâine și ar dura câteva generații ca oamenii să dezvolte din nou talent muzical, am avea mari dificultăți în a recrea cultura doar din partiturile muzicale. Într-adevăr, avem deja acest tip de dificultate atunci când încercăm să recreăm, de exemplu, muzica medievală a trubadurilor din notația muzicală foarte diferită pe care au folosit-o.[25] Ar fi ca și cum am recrea organisme dispărute doar din genomurile lor, fără o celulă maternă care funcționează pe deplin și echivalentul unui uter. În același timp, este mai mult în partiturile muzicale, deoarece întreaga bibliotecă a unui muzician nu este stocată în creierul său. Abilitățile și cunoștințele sale interacționează cu biblioteca sa muzicală pentru a genera întreaga gamă de muzică pe care o cântă.

25 Un exemplu modern ar fi muzica din piesele japoneze Noh. Există suficiente notații pentru ca artiștii Noh experimentați să poată interpreta, dar ei se bazează mai ales pe tradiție, de obicei transmisă prin intermediul câtorva familii de interpreți. Este nevoie de 30 de ani pentru ca un muzician Noh să ajungă la apogeu.

Creierul înghețat

Ideea că o persoană poate fi identificată cu creierul său este acum adânc înrădăcinată în cultura noastră. Bănuiesc că va fi nevoie de un șoc pentru a-i scoate pe oameni din ea. Cu toate acestea, este instructiv să încercăm.

Desigur, dacă creierul este afectat, este foarte probabil ca integritatea sinelui să fie pusă în pericol, în timp ce deteriorarea altor părți ale corpului lasă cel puțin un „eu” încă prezent. De aici, oamenii deduc că trebuie să existe o parte a creierului care, într-un anumit sens, este „sinele”. Dacă acea parte rămâne funcțională, atunci la fel rămâne și sinele. Dar există o distincție între necesar și suficient. Creierul este în mod clar necesar pentru a exista un sine funcțional. Este, de asemenea, suficient?

Să efectuăm experimentul complementar. Să presupunem că îndepărtăm progresiv celelalte părți ale corpului. Dacă îndepărtăm ochii, avem o persoană oarbă. Dacă îndepărtăm urechile, avem o persoană surdă. Acestea sunt „euri” care sunt grav afectate de ceea ce ne imaginăm, dar cred că majoritatea oamenilor ar fi de acord că se poate spune că „eul” esențial rămâne. Dacă îndepărtăm atât ochii, cât și urechile, avem o persoană surdo-oarbă. Din nou, un sine poate fi încă identificat, deși cu facultăți mult reduse.

Acum îndepărtați pielea și toate părțile corpului care sunt esențiale pentru atingere. Nu avem exemple de astfel de oameni, desigur, dar am mai avea un „eu” funcțional? Începe să pară puțin probabil. Luați în considerare ce se întâmplă atunci când oamenii suferă de deprivare senzorială. Într-o cameră izolată fonic, ei plutesc la o temperatură uniformă, fără lumină. Foarte curând, ei constată că sinele începe să se dezintegreze.

Duceți acest proces și mai departe și adăugați paralizie pentru a elimina membrele funcționale, devenind inclusiv muți. Astfel, acum avem o „persoană” care este oarbă, surdă, mută, fără senzații, fără mișcare, fără intestine - dar care „posedă” un creier care încă mai are o sursă de sânge. Acesta este un sac de neuroni într-un vas perfuzat. Chiar credem că ar rămâne un „eu” viabil? Ce se întâmplă aici? Separăm complet creierul de corp. În acest moment, problema conștiinței sau a „sinelui” încetează să mai aibă un sens normal. Niciun experiment imaginabil nu ar putea răspunde la nicio întrebare legată de aceasta. Creierul pe cont propriu nu comunică. Nu are sens să atribuim conștiință unui lucru care nu poate comunica.

Este evident, nu-i așa? Cu toate acestea, oamenii pariază bani buni pe ideea că, prin înghețarea creierului în momentul morții, cineva ar putea spera să fie înviat în viitor ca aceeași persoană.

Cine este reînviat?

Dar cu siguranță „eu” aș putea fi înviat ca „eu” dacă „eu” primesc un transplant de corp. Sau poate vreau să spun că „eu” fac un transplant de creier altcuiva? Oricum ați exprima-o, cu siguranță „eu” îmi urmez creierul, nu invers?

Să examinăm acest aspect mai îndeaproape. Ce s-ar întâmpla dacă am putea reconecta un creier deconectat la un corp nou? Să presupunem că toate acestea sunt posibile din punct de vedere tehnic - înghețarea profundă, dezghețarea, reconectarea. Cu ce ne-am alege? Cine ar fi acest sine „reînviat”? Ar fi același eu ca înainte?

Care ar fi diferența dintre acest lucru și înlocuirea unor părți ale corpului cu transplanturi sau proteze? Sau, pentru a inversa întrebarea, care este diferența dintre un transplant de creier și, să zicem, un transplant de inimă? Nu va urma „sinele” creierul, nu restul corpului?

Nu sunt sigur că am putea răspunde definitiv la această întrebare. Chiar și fără o astfel de procedură traumatizantă, schimbările în chimia corpului, de exemplu în timpul tratamentului cu medicamente psihiatrice, pot face chiar și pacientul să se întrebe dacă mai este „el însuși”. Acest lucru se poate întâmpla cu un singur medicament. Aici vorbim despre mii de „medicamente”. Deoarece organismul și chimia sângelui său - toți acești hormoni care circulă - ar fi diferite de cele

inițiale, schimbarea personalității ar fi profundă. Oamenii ar putea avea mari dificultăți în a ști cum să relaționeze cu o astfel de persoană.

Pentru a înțelege de ce, încercați următorul experiment mental. O „mamă” în vârstă care a murit, să spunem acum 25 de ani, se întoarce arătând ca o tânără cu trăsături total diferite și o personalitate extrem de diferită, deoarece noul ei corp are un echilibru hormonal diferit și expresii genetice diferite. Cu toate acestea, ea susține (pe bună dreptate) că „ea” își poate aminti ceea ce își amintea mama. Nu sunt sigur ce am vrea să spunem. Tatăl în vârstă, încă în viață, cu greu ar ști ce să gândească sau ce să facă! Am putea spune ceva de genul „Îți amintești multe lucruri care i s-au întâmplat mamei mele, dar, în afară de asta, nu pari a fi mama mea”. Am putea spune chiar „Este ca și cum amintirile mamei mele au fost transplantate în tine”. Și cred că am putea simți că oricât de mult ar protesta persoana „Dar chiar sunt eu!”. Ce înseamnă, mai exact, această afirmație? Nu este la fel de simplu ca a întreba unde este sau unde a dispărut „eul” (unic, unitar). Am putea ajunge să spunem că părți din el sunt aici, alte părți sunt acolo, multe părți au fost complet transformate, iar alte părți nu mai există.

Desigur, acesta este doar un experiment de gândire, aproape de domeniul *science fiction*-ului. Dar putem întrevedea implicațiile din propria noastră experiență. Bănuiesc că majoritatea dintre noi, dacă suntem sinceri cu noi înșine, am avut experiența dezorientantă de a trebui să ne întrebăm cine suntem și unde suntem. Acestea sunt momente, uneori la trezirea din vise, când sinele pare să se destrame înainte de a se asambla din nou. Unele forme de meditație au ca scop acest lucru: să fim capabili să deconstruim și să reconstruim sinele în voie, pentru a nu mai fi supuși dezavantajelor asociate acestuia (lăcomie, furie etc.).

Ceea ce vreau să spun este că „sinele este un construct integrator, uneori fragil. Este, de asemenea, o construcție necesară. Este una dintre cele mai mari simfonii ale muzicii vieții. Dar dacă ne jucăm cu bazele sale fiziologice, așa cum se prevede în acest capitol, s-ar putea să fim nevoiți să reanalizăm unele dintre modurile fundamentale în care funcționează limbajul nostru.

Aceste experimente de gândire sunt menite să șocheze. Din punct de vedere filozofic, ele suferă de o problemă similară cu cea cu care s-a confruntat filozoful când a experimentat pe fiziolog cu câteva pagini în urmă. Există pericolul de a face problema să pară a fi pur și simplu una empirică. Chiar și așa, un experiment empiric (real sau imaginar) poate ajuta uneori la transmiterea unui punct conceptual. Acest lucru este valabil în special în situațiile în care distincția dintre empiric și conceptual este dificil de reținut. Atunci când suntem forțați să ne reconsiderăm limbajul, ne putem lega ușor în noduri lingvistice.

La nivelul neuronilor și al părților creierului, ceea ce înțelegem în mod normal prin sine, adică tu sau eu, este mai degrabă un proces decât un obiect. Cu siguranță, ne putem pune întrebări cu privire la modul în care tu sau eu am fi afectați de deteriorarea sau alterarea creierului nostru, adică modul în care integritatea sinelui este compromisă. Iar impactul asupra sinelui va fi, desigur, diferit în funcție de partea din creier care este afectată. Dar atunci când începem să vorbim despre localizarea sinelui, vorbim despre o persoană. O astfel de discuție aparține unui context în care are sens să ne referim la persoane. Reformularea acestora ca fiind întrebări despre locațiile din creier duce la confuzii semantice.

Simfonia vieții pe care o numim persoană nu este doar interpretarea instrumentelor individuale din orchestră. Și nu există un teatru de operă cartezian în creier.

10

Cortina: artistul dispare

Fiecare bătaie și fiecare melodie de o profunzime de nedescris,
nu sunt necesare cuvinte pentru cei care înțeleg muzica.
Parabolă budistă Zen

Jupiterienii

Să presupunem că am găsi viață asemănătoare cu a noastră pe, să zicem, una dintre lunile lui Jupiter. Primii oameni care călătoresc spre această lume nouă transmit pe Pământ mesajul că, împotriva tuturor așteptărilor, călătorii spațiali l-au găsit pe „Dumnezeu” acolo sus. Pentru că oamenii pe care îi găsesc au ceea ce, din toate punctele de vedere, sunt catedrale. Există „preoți” îmbrăcați în veșminte colorate. Există ceremonii de mare importanță spirituală pentru marile evenimente din viață și moarte. Ei practică o formă specială de „rugăciune” - meditația - care are o mare valoare psihologică. Călătorii spațiali dispun de instrumente fiziologice sofisticate cu ajutorul cărora pot măsura mulțumirea și reducerea suferinței. În plus, există scripturi! O mulțime de scripturi.

O delegație la nivel înalt de președinți, regi și lideri bisericești se adună pe Pământ pentru a decide ce mesaj să trimită călătorilor. Toți se concentrează pe următorul pas important. Învățați cât mai repede posibil să citiți aceste scripturi, învățați suficient din limbă pentru a le discuta cu acești oameni!

Pe măsură ce călătorii spațiali progresează în acest demers, mesajele pe care le trimit înapoi pe Pământ devin din ce în ce mai entuziaste: „Acești oameni, în special «preoții» principali, chiar gândesc ca noi. Am stabilit deja cuvintele-cheie folosite în contexte religioase, iar acestea se potrivesc aproape exact cu ale noastre”. Entuziasmul lor este mai mult decât egalat de cel de pe pământ. Episcopii, rabinii și ayatolahii se agită unii pe alții pentru a face sugestii cu privire la modul în care călătorii pot săpa mai adânc și, poate, să rezolve odată pentru totdeauna diferențele dintre teologiile lor. Ei îi încurajează pe călători să organizeze dezbateri în stil medieval cu liderii spirituali ai noii lumi.

Inevitabil, unul dintre călători îi întrece pe ceilalți în stăpânirea limbii. Ea începe să pună întrebările potrivite, pătrunzătoare. Înaintea unei dezbateri publice, ea petrece în fiecare zi ore întregi cu câțiva jupiterieni. Dar se întâmplă ceva ciudat. Cu cât întrebările ei sunt mai pătrunzătoare, cu atât aceștia răspund în termeni aproape enigmatici. Ea începe să aibă îndoieli. E ca și cum jupiterienii ar râde de întrebările ei. Ei nu le răspund, ci doar întreabă în replică: „De ce ai nevoie să știi răspunsul la o astfel de întrebare?”. Bună filosoafă de Oxford cum este ea, vede urme de Wittgenstein în ceea ce aude.

Astfel, devenind neliniștită (ziua marii dezbateri se apropie și ea ar trebui să-și sfătuiască liderii cu privire la modul de desfășurare a acesteia), ea încearcă o altă abordare. În loc să pună întrebări filosofice, ea încearcă să stabilească dacă toate cuvintele referitoare la religie, cărora le-au atribuit în mod automat semnificații pământești, au într-adevăr aceste semnificații.

Ea începe cu „sufletul” - sau ceea ce non-religioșii de pe pământ ar numi „sinele”. Și constată că, în sensul terestru, acesta nu există! Pare a fi mai degrabă un proces decât un lucru. „Totul se află într-o continuă stare de schimbare”, spun ei. Ei par să vorbească în verbe. Adesea, substantivele nu există.

Așa că trece la „Dumnezeu”. Ea le vorbește despre Newton și Einstein, despre înțelegerea noastră a fizicii universului, și găsește o corespondență strictă în știința jupiteriană. Ea explică faptul că mulți pământeni cred că există ceva - Dumnezeu - care ține toate acestea împreună, se asigură că legile sunt corecte pentru evoluția vieții etc. În acest moment, ea își dă seama că ei pur și simplu nu au acest concept.

Lucrurile pur și simplu „sunt”. Ele nu au nevoie de un creator. Nu există un „Dumnezeu” ca persoană, iar fondatorul religiei lor nu este un Dumnezeu. Așadar, călătorii spațiali au făcut o mare greșeală atunci când au atribuit inițial cuvântul „zeu” din limbă conceptului de creator. Acum își dă seama că nu are o semnificație mai mare decât „spiritul” sau „esența” integrată a ceva.[26] Ea ajunge să înțeleagă acest lucru pe măsură ce constată că se poate spune că totul, chiar și o piatră, are un astfel de zeu.

Acum se panichează cu adevărat. Își dă seama că ceea ce a descoperit este o mare gaură în centrul a ceea ce mulți pământeni se așteaptă să fie o revelație majoră, dar ca om de știință este încântată. „În sfârșit”, spune ea, ”am găsit un tratament al spiritualului care are sens!

Ei bine, nu a fost nevoie să așteptăm ca călătorii spațiali să meargă pe lunile lui Jupiter pentru a avea această experiență. Aceasta este aproape exact descoperirea pe care au făcut-o misionarii occidentali atunci când s-au întâlnit pentru prima dată cu budismul.[27]

Rolul culturii în viziunea noastră despre sine și creier

Multe dintre concepțiile noastre greșite despre minte și creier sunt înrădăcinate în limbajul nostru și au fost așa timp de secole. Prin urmare, ar putea fi util să ieșim din propria noastră limbă și cultură pentru a încerca să vedem cât de diferit am putea concepe lumea în termenii unei alte limbi. Pentru că diferite culturi pot conceptualiza factori precum „mintea”, „sufletul” și „sinele” (și chiar concepte teologice precum „Dumnezeu”) în mod destul de diferit. Desigur, nu există o limbă sau o cultură privilegiată. Alte limbi în afară de a noastră ascund iluzii bazate pe lingvistică. Dar acestea sunt susceptibile de a fi foarte diferite de ale noastre.

Toate limbile sunt închisori ale culturii, precum și eliberatoare ale comunicării. Avem nevoie de limbă pentru a comunica, dar limbile noastre, la rândul lor, întunecă ceea ce înțelegem. Nu există o cultură orientală mistică în care toate problemele noastre sunt rezolvate. Ideea este mai degrabă că experiența interculturală ne poate ajuta să ieșim din iluziile noastre.

Este instructiv să vedem cum o religie „fără Dumnezeu” și „fără sine” își învață practicanții calea către experiența spirituală. Iată o poveste din practica Zen. Am ales-o deoarece această tradiție este una dintre cele mai puțin suprapuse cu metafizica. Prin urmare, poate vorbi mai direct unei societăți în mare parte secularizate.

Este vorba despre un Oxherder, un băiat care nu știe unde este boul său. În mod tradițional, este povestită în zece poezii ilustrate:[28]

Păstorul de boi

- - În timp ce drumul său devine din ce în ce mai lung și munții din ce în ce mai îndepărtați, el scormonește fără rost prin iarbă. Este epuizat și descurajat.
- - Cu toate acestea, lângă apă și sub copaci sunt urme ale boului. El întreabă ierburile lungi și parfumate: „Ați văzut boul?”. Se întreabă cum ar fi putut fi ascunse coarnele de bou.
- - O pasăre cântă de pe o creangă în timp ce soarele este cald, sunt brize ușoare. Dincolo de sălciile verzi de pe mal se află coarnele inconfundabile ale boului.
- - El prinde boul, dar boul este puternic și nu poate fi îmblânzit ușor. Uneori, el pornește la atac spre platoul înalt, adânc în ceață, și refuză să plece.

---

26 Cuvântul „dumnezeu” în chineză, japoneză și coreeană, funcționează mai degrabă astfel.

27 Datoria față de Stephen Batchelor va fi evidentă pentru cei care cunosc minunata sa carte, *Trezirea Occidentului* (Batchelor 1994).

28 Versiunea pe care o dau aici se bazează în mare măsură pe lucrarea lui Wada, *The oxherder* (Wada 2002).

- - El nu dă drumul la bici sau la frânghie. Boul devine blând. Chiar și fără frânghie, acum îl va urma pe băiat.
- - Băiatul călărește boul, cântând melodii de flaut care răsună prin norii apusului de soare. *Fiecare ritm și fiecare melodie sunt de o profunzime de nedescris, fără cuvinte pentru cei care înțeleg muzica*.
- - Băiatul a călărit boul până acasă, acum nu mai este niciun bou acolo, iar el este liniștit. Soarele este sus și el este încă visător. Biciul și frânghia sunt abandonate în coliba cu paie.
- - Biciul, frânghia, omul și boul - toate sunt inexistente. Cerul albastru este vast; niciun mesaj nu poate fi auzit, la fel cum fulgul de nea nu poate rezista în cuptorul roșu aprins. În această stare, cineva se poate alătura vechilor învățători.
- - A trebuit să muncesc din greu pentru a mă întoarce la fundamentele mele, pentru a mă întoarce la sursă. Poate că ar fi mai bine să fiu orb și surd. Fiind în colibă, nu văd ce este afară - râul care curge liniștit, floarea care este pur și simplu roșie.
- - Intră în oraș desculț, cu pieptul descoperit. Acoperit de praf și cenușă, zâmbește larg. Nu e nevoie de puterile magice ale zeilor și nemuritorilor, lasă doar copacul mort să înflorească din nou.

Povestea este folosită ca un ghid pentru procesul meditativ, prin care cineva își poate supune mintea și, în cele din urmă, poate „uita” iluziile despre sine, ca parte a procesului de iluminare. Ideea de uitare în acest sens nu este unică în budism. Filosofii chinezi pre-budiști au exprimat idei similare. Există o filosofie taoistă a „uitării”[29] pe care o consider deosebit de relevantă pentru practica muzicii. Un muzician priceput „uită” la propriu, în sensul că nu se gândește la deliberările care au fost implicate în învățarea unei piese muzicale. De fapt, el doar spune „du-te” și se întâmplă. Paradoxal, cu cât „uită” mai mult în acest sens, cu atât mai mult controlează ceea ce cântă.

Acesta este un proces extrem de rafinat, iar frumusețea lui este că muzicianul însuși se poate bucura, ca să spunem așa, să se observe cum cântă. Aceasta este o analogie destul de bună cu ceea ce încearcă să obțină „lipsa de sine” sau „detașarea de sine” din meditație. Budiștii îi spun „renunțare”. Unii muzicieni practică meditația tocmai pentru a încuraja acest proces atunci când cântă.

Este mult mai ușor de înțeles ce se întâmplă aici dacă privim sinele ca pe un proces integrator care poate fi deconstruit, mai degrabă decât ca pe un obiect neurologic.

Dacă „sinele, ”EUL” așa cum îl concepea Descartes și în noua formă în care neuroștiința modernă tinde să îl conceapă, este un obiect de care ne agățăm pentru că limbajul și cultura noastră fac foarte dificil să facem altfel, atunci este clar că este important să știm că există culturi în care acesta nu există (Houshmand et al. 1999) - sau cel puțin în care nu există în aceste sensuri, nici ca substanță separată (viziunea carteziană) care interacționează cu creierul, nici (viziunea modernă) ca parte a creierului însuși.

Timp de 2500 de ani, acesta a fost unul dintre scopurile meditației budiste. Există multe forme de budism în întreaga lume, cu o gamă largă de practici și credințe, dar ideea de „altruism”, „dispariția sinelui” și „renunțare” este comună. În unele forme, metafizica este redusă sau inexistentă, fiind doar un cod de practică: o religie, s-ar putea spune, fără credințe. Și, ca atare, nu conține nicio posibilitate de conflict cu știința.

Scopul meu de a-mi încheia cartea cu acest scurt capitol nu este, totuși, de a promulga budismul. Cineva poate aprecia o intuiție de oriunde ar veni ea, indiferent dacă este sau nu de acord cu restul pachetului în care se găsește acea intuiție. Așadar, doar pentru a liniști pe oricine ar putea fi îngrijorat de referința mea la o religie orientală, au existat mistici creștini, în special Meister Eckhart, care au exprimat unele dintre aceleași idei, deși bănuiesc că trebuie să fi fost mult mai dificil pentru el să facă acest lucru în cadrul culturii sale decât a fost pentru budiștii din culturile orientale. Există foarte puțini adepți ai lui Eckhart astăzi în tradiția creștină. Milioane îl urmează pe Buddha.

---

29 Cea mai bună prezentare pe care o cunosc a acestei filosofii este cea a lui Jean Levi (Levi 2003).

Unul dintre motive ar putea fi faptul că posibilitatea „absenței sinelui” este adânc înrădăcinată în unele dintre limbile Asiei de Est în care înflorește budismul. Dacă Descartes ar fi fost japonez sau coreean, cred că i-ar fi fost destul de greu să formuleze faimosul său „*cogito ergo sum*” - „gândesc, deci exist”. Cel mai natural mod de a spune echivalentul japonez sau coreean ar fi „gândesc, deci sunt”. Subiectul nu există de obicei.[30] Cuvintele pentru „eu” sau „mine”, și cu atât mai mult cuvântul pentru „tu”, sunt folosite doar pentru a sublinia.

Nici cuvântul „eu” nu se strecoară înapoi, ca să spunem așa, în forma verbului, deoarece, spre deosebire de latină sau engleză, forma verbului nu se conjugă cu subiectul. „Eu sunt”, «tu ești», «el este» sunt toate la fel. Contextul sau, dacă acesta nu este suficient, o referire la numele unei persoane, este ceea ce ne spune cine este vizat.

Mi se pare că ceea ce fac aceste limbi este să pună accentul pe „a face” lucrurile, pe procesele care au loc, adică pe verb, mai degrabă decât pe subiectul care este posesorul ființei sau al acțiunii. Adesea, verbul singur este propoziția completă, ca și cum nu ar avea nevoie de nimeni care să îl posede.

Prin urmare, nu este surprinzător faptul că, într-o astfel de cultură, conceptul de „sine” poate avea mult mai multe în comun cu un proces decât cu un lucru. Atunci când încerc să evadez din limitele propriei mele culturi și limbi, mi se pare foarte util să mă gândesc la sine în acest fel. Astfel, sinele, „eu”, este acolo unde se află corpul meu (capitolul 9), deoarece este unul dintre cele mai importante procese integrative ale corpului meu. Într-adevăr, biologie sistemică!

Gândind în acest fel, am mai multe șanse să evit labirintul filosofic în care este atât de ușor să te pierzi într-o fundătură a „limbajului privat”. Nu am nevoie să mă gândesc la EU ca la un obiect, deci nu am nevoie să găsesc o parte a creierului în care se află.

Acest lucru poate părea inițial ciudat pentru ochii și urechile occidentale. Așa mi s-a părut și mie inițial, dar apoi am constatat că, cu cât foloseam mai mult limbile din Asia de Est, precum coreeana și japoneza, cu atât mai puțin ciudată și mai naturală pare a fi renunțarea la subiect.[31] Mintea cuiva se concentrează pe ceea ce se întâmplă, pe procese, pe ceea ce se face. Absența unei identificări explicite a subiectului realizează acest lucru și, astfel, structurează gândirea. Considerarea sinelui mai degrabă ca un proces decât ca un obiect devine mai naturală.

Sinele ca metaforă

Această carte a folosit metafore și povești metaforice. Scopul a fost acela de a stimula schimbări de mentalitate care par importante. Deja pot auzi corul de critici din partea unor colegi științifici. „Nu puteți spune tot ce vreți să spuneți într-un limbaj literal, științific? Răspunsul scurt la această întrebare este ”Nu!” Un răspuns puțin mai lung ar fi „Nu, și *nici tu nu poți*”.

Metafora se află mai adânc în limbajul nostru și în procesele noastre de gândire decât am dori să recunoaștem. Există foarte puține lucruri de mare importanță umană pe care le putem spune fără metaforă. Acest lucru este evident valabil pentru poezie și alte forme literare. Este valabil și pentru limbajul științific.

Chiar și a spune ceva la fel de științific precum „Temperatura este ridicată astăzi” înseamnă deja a folosi o metaforă. De ce ar trebui măsurată căldura prin referire metaforică la dimensiunea înălțimii? Facem acest lucru pentru că un termometru cu mercur se ridică atunci când este cald. Dacă primele noastre termometre ar fi fost benzi bimetalice care se îndoaie în jos atunci când este cald? Atunci am putea spune vara „Temperatura a scăzut astăzi”.

De asemenea, în sistemele biologice, vorbim de niveluri inferioare și superioare. Genele și proteinele se află la nivelul inferior, iar organele și sistemele fiziologice la nivelul superior. Oamenilor de știință biologi le-ar fi greu să se descurce fără o astfel de clasificare a nivelurilor de organizare, dar trebuie să recunoaștem că și aceasta este metaforică. Genele se află peste tot în corp,

---

30 Desigur, traducerile coreene și japoneze ale expresiei „cogito ergo sum” includ „eu”, așa cum trebuie să facă pentru a înțelege ce spunea Descartes.

31 Din acest motiv, astfel de limbi sunt numite limbi „pro-drop”.

în fiecare celulă; la fel și sistemul nervos: se ramifică peste tot. Aceste „funduri” și „vârfuri” ale scării biologice sunt figurative.

Fiecare metaforă produce propriile sale forme de prejudecăți. În acest caz, există sentimentul că nivelurile superioare trebuie să fie explicate în funcție de nivelurile inferioare. Inversul nu pare atât de natural pentru mentalitatea noastră științifică.

Dar noi nu deținem natura. Natura nu trebuie să împărtășească mentalitatea noastră. În realitate, ea nu are nicio mentalitate și va exploata în mod întâmplător oricare dintre interacțiunile pe care le consideră funcționale și care pot crește șansele de supraviețuire. Este probabil, de exemplu, că în stadiile incipiente ale evoluției, în așa-numita lume ARN, distincția dintre gene și enzime nu exista.

Cuvinte precum „înalt” și „jos”, „în” și „afară”, „sus” și „jos” sunt frecvent utilizate în limbaj în astfel de moduri metaforice. Nu ne putem lipsi de ele. Astfel de metafore au fost atât de mult timp în limbile noastre, moarte și îngropate ca fosilele în stâncă, încât am încetat să le mai considerăm metafore. Aici se află multe dintre capcanele filosofice pe care limbile noastre ni le rezervă. Tocmai pentru că nu suntem conștienți de modul în care acestea ne predispun gândirea, ne este mai greu să scăpăm de ele.

Sinele este, de asemenea, o astfel de metaforă ascunsă. Este, de asemenea, una foarte utilă și importantă. Am putea spune că este „ca și cum” un sine, ca obiect virtual, ar face toate lucrurile pe care le face ”EU”. Avem nevoie de o astfel de metaforă pentru ca multe alte aspecte ale culturii noastre să se încadreze. De exemplu, din motive juridice, trebuie să atribuim responsabilitatea persoanelor.

Dar niciuna dintre aceste nevoi culturale nu necesită evoluția unui obiect fizic, mai degrabă decât a unui proces integrat coerent care prezintă caracteristicile unui agent. Nu avem nicio dificultate în a atribui responsabilitate juridică altor lucruri, cum ar fi guvernele și companiile, care nu sunt obiecte fizice, dar care sunt în mod clar agenți. În ceea ce privește sinele, coerența și raționalitatea sunt cele care contează, nu faptul că există o grămadă de neuroni cu care ”EU” poate fi identificat. Motivul pentru care ne putem gândi în mod natural la sine ca la un obiect este că acesta este întotdeauna asociat cu un anumit corp.

Artistul dispare

Am dat titlul „Muzica vieții” acestei cărți pentru că și muzica este un proces, nu un lucru. Și trebuie să fie apreciată ca un întreg. Este de notorietate că este dificil de descris în cuvinte. Așa cum își dă seama Oxherder,

nu este nevoie de cuvinte pentru cei care înțeleg muzica

sau, dacă preferați un filosof occidental care să spună cam același lucru, puteți folosi finalul din *Tractatus logico-philosophicus* al lui Wittgenstein:

Wovon man nicht sprechen kann, darüber muss man schweigen
[despre care nu se poate vorbi, trebuie să se tacă].

Chiar și descrierea sinelui ca proces este o metaforă cu propriile sale limite. Leonardo da Vinci compara poezia și pictura atunci când a făcut această remarcă:

Non sai tu che la nostra anima è composta di armonia?
[Nu știi că sufletul nostru este compus din armonie?]

El considera pictura ca fiind arta superioară, deoarece prin pictură se poate descrie „armonia” instantaneu, astfel încât aceasta este percepută imediat prin simpla „vizionare” a picturii, în timp ce poeziile scrise și muzica au nevoie de o logică treptată pe care trebuie să o „auzi” în succesiune.

Dar merg deja mai departe decât îmi permite limbajul. Odată ce ați urcat această scară particulară a înțelegerii, veți aprecia că astfel de chestiuni sunt alegerea dumneavoastră. Ne putem alege metaforele, ele nu trebuie să ne fie impuse. Este timpul să-mi las cititorii să se gândească la propriile lor gânduri.

Cortina acestei mici cărți este că artistul dispare.

Traducere realizată cu:

DeepL Translator  +  Neural Writer